

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica



TESIS DOCTORAL

**Disfunciones biológicas en el eje hipotálamo-hipofisario del
síndrome fibromiálgico y su correlación con variables de la
personalidad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara González Vives

Directores

**Juan José López-Ibor Aliño
José Luis Carrasco Perera**

Madrid, 2013



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA

***“DISFUNCIONES BIOLÓGICAS EN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO DEL
SÍNDROME FIBROMIÁLGICO Y SU CORRELACIÓN CON VARIABLES DE LA
PERSONALIDAD”***

TESIS DOCTORAL DE : Sara González Vives

DIRECTORES: Prof. Juan José López-Ibor Aliño

Prof. José Luis Carrasco Perera

A Juan,

A Alejandra y Javier,

A mis padres.

Agradecimientos.

Queda claro que sin el apoyo de mi familia, en especial de Juan, no hubiera podido realizar este trabajo. Por ello mi agradecimiento se dirige en primer lugar a Juan, por su apoyo y generosidad conmigo, por la cantidad de mañanas, tardes y noches que me ha facilitado el poder quedarme delante del ordenador mientras él estaba con nuestros hijos. Gracias Juan, y gracias también a mis niños.

Mis padres han sido mi ejemplo. En todo. Y también a nivel profesional. Y es por mi padre por el que yo he hecho la tesis. Siempre me ha animado a ello. Así pronto no será el único “doctor” de la familia. Mis hermanos, mis hermanas (que ójala pronto una de ellas termine su tesis y la otra la inicie)...Mi suegra, mis cuñados, mis catorce sobrinos... Y los que están aún por llegar.

Agradecer también a mis maestros. Al Profesor Juan José López-Ibor Aliño, por su ejemplo, por ser un Maestro, por sus conocimientos, por sus consejos y por dejarme estar bajo su dirección. Por asesorarme y ayudarme en mis investigaciones, en esta y en muchas otras. Un prestigio. Al Profesor José Luis Carrasco por su paciencia, su generosidad, su disponibilidad, sus consejos, su confianza, sus ánimos, su cercanía y su afecto...Por todas las dudas que me ha aclarado, los mails que me ha contestado a altas horas de la madrugada, las explicaciones de un día para otro. Sus correcciones, sus nuevas correcciones, y sus últimas correcciones, sin perder la paciencia....Gracias al Profesor Carrasco he conseguido terminar este trabajo, sino lo habría abandonado mil veces antes.

A las pacientes por colaborar de manera desinteresada. A todas ellas, que las prometí los resultados en unos meses y han pasado más de cinco años. Y a los controles.

A Itziar Güemes y Cristina López, psicólogas del Instituto de Psiquiatría, por su colaboración en la investigación, siempre disponibles para cualquier duda que se me presentase. A Luis y a Vanesa, administrativos del Instituto de Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos, porque han estado siempre a mi disposición para todas aquellas tareas que yo sola no podía... Y siempre sonriendo. Agradecer también a Nuria, secretaria del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la UCM, porque gracias a ella se han agilizado los “infinitos” trámites administrativos.

A mis amigas y amigos porque me han animado, y apoyado desde el inicio. Porque se han ofrecido a asesorarme, a corregir, a traducir...A mis compañeros y amigos del hospital y del ambulatorio, a los residentes, a los estudiantes...

ÍNDICE

RESUMEN (EN INGLÉS)	7
ABREVIATURAS	9
FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN.....	11
1. Revisión histórica. Criterios diagnósticos.....	11
2. Teorías sobre la Fibromialgia	18
3. Percepción del dolor	22
4. Epidemiología.....	25
5. Factores de riesgo.....	27
6. Etiología y mecanismos patogénicos	27
6.1. Factores genéticos	28
6.2. Etiología infecciosa.....	32
6.3. Neurotransmisores	33
6.4. Microtraumatismo musculares	34
6.5. Antecedentes traumáticos.....	35
6.6. Alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.....	36
6.7. Sistema nervioso autónomo	38
6.8. Sueño.....	39
6.9. Inmunitario-inflamatorio	42
6.10. Alteración procesamiento del dolor	43
6.11. Neuroimagen.....	43
6.12. Alteraciones vasculares	44
6.13. Estrés oxidativo	44
6.14. Sistema reproductivo	45
7. Comorbilidad	46
7.1. Psicopatología comórbida.....	46
7.2. Comorbilidad somática.....	47
8. Consenso sobre el tratamiento.....	47
8.1 Tratamiento farmacológico	49
8.2. Otros tratamientos	55
FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	57
1. Trastorno depresivo.	60
2. Trastorno bipolar.....	62
3. Sueño.....	63
4. Trastornos de ansiedad.....	64
5. Trauma y fibromialgia.....	65
6. Personalidad.	67
7. Trastornos en la sexualidad.....	70
8. Trastornos psicóticos.....	71
9. TDAH.....	72
EL EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISARIO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA	73
1. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.....	73
2. Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.	75

3. Exploración funcional del eje hipotalámico hipofisario adrenal	76
4. Test de supresión con dexametasona (DST).....	77
5. Fibromialgia y eje hipotalámico-hipofisario-adrenal	79
6. Otros trastornos psiquiátricos y eje hipotalámico-hipofisario adrenal.	88
6.1. Trastorno depresivo y HPA	88
6.2. Trastorno de personalidad y HPA.....	93
6.3. Trastorno de Conducta Alimentaria y HPA.....	95
6.4. Trastorno de Estrés Postraumático y HPA.....	96
6.5. Enfermedad de Alzheimer Y HPA.....	97
6.6. Trastorno Obsesivo-Compulsivo Y HPA	97
6.7. Conducta suicida y HPA.....	98
6.8. Trastorno de ansiedad y HPA	99
6.9. Esquizofrenia y HPA	99
JUSTIFICACIÓN	101
HIPÓTESIS.....	111
MATERIAL Y MÉTODOS.....	114
1. Sujetos participantes	115
2. Protocolo del estudio.....	120
2.1. Protocolo recogida de datos.	120
2.2. Escalas de evaluación de la FM	120
2.3. Estudio psicológico	120
2.4. Determinaciones biológicas	129
2.5. Análisis estadísticos.....	131
2.6. Tipo de variables estudiadas.....	133
RESULTADOS	137
1. Variables biológicas en fibromialgia y controles	138
2. Variables psicológicas en fibromialgia y controles	144
3. Relación entre las variables psicológicas y las variables biológicas	163
4. Análisis interno grupo fibromialgia	190
4. 1. Variables sociodemográficas y clínicas.....	190
4 2. Escalas evaluación Fibromialgia.....	198
4.2.1. Correlaciones clínico-biológicas.....	200
4.2.2. Correlaciones entre las variables biológicas y psicológicas	201
4.2.3. Asociación entre las escalas de trauma las variables psicobiológicas.....	206
4.3. Análisis interno variables biológicas del grupo Fibromialgia	208
DISCUSIÓN	210
1. Discusión datos sociodemográficos y clínicos	212
2. Hipocortisolismo basal.....	217
3. Respuesta al test 0,25 mg dexametasona	223
4. Fibromialgia y patrón de personalidad.....	231
5. Antecedentes traumáticos y fibromialgia	241
6. Hipocortisolismo y patrón de personalidad	248
7. Supresión de cortisol y patrón de personalidad	250
8. Histeria y somatización	251
9. Limitaciones del estudio	264
10. Aplicabilidad y repercusiones.....	266
<i>Incapacidades laborales</i>	<i>266</i>
<i>Estrategias de atención sanitaria</i>	<i>269</i>
CONCLUSIONES	271
BIBLIOGRAFÍA.....	275

RESUMEN

Introduction. Fibromyalgia syndrome (FM) has been associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) alterations and enhanced feedback sensitivity. The central stress axis, the HPA seems to have an important role in FM. Both hyper- and hypoactivity of the HPA axis have been reported. Also, worthy of note, reduced cortisol release in FM is associated with depressive symptoms and experiences of childhood trauma. Personality may play an important role in the development and initiation of fibromyalgia. **Personality profiles** of FM patients are quite heterogeneous and cognitive behavioral therapy and antidepressant drugs are useful in FM treatment, suggesting a close link between the syndrome and psychiatric, psychological and behavioral factors. **Mental disease** is frequent in patients with FM. The aim of the study is to evaluate basal plasma cortisol levels, other biological variables release and HPA feedback regulation in fibromyalgia and healthy controls, and its association with psychopathology and personality traits.

Material and Methods. We recruited 20 patients with primary FM and 39 healthy controls. Patients and controls took an oral capsule containing 0.25 mg dexamethasone and blood samples were taken for cortisol measurement. A basal plasma cortisol level of 5g/dl or higher was considered to be non-suppressed. All participants completed a series of **questionnaires examining FM symptoms** (Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), *visual analogue pain scale (EVA)*), and personality and psychological variables (Impulsiveness and Hostility, Sensation seeking and Self-control, Trauma History, Personality Scales, Anxiety and depression scales). Statistical analyses were performed using **SPSS Version 17.0**. Clinical data were analyzed using χ^2 test for categorical data and Student's t test for continuous data.

Results. The paired t test analysis for independent variables showed significant differences for basal cortisol levels between the two groups [$t=4.978$; $df\ 51$; $P<0.001$], There was a **significantly lower cortisol level in the fibromyalgia group** [mean \pm SD (76.47 \pm 37); $N=19$] in comparison to healthy controls [mean \pm SD (148 \pm 56.078); $N=39$]. **No significant differences were found between groups in the percentage of cortisol suppression after DST** [$t=0.413$; $df\ 51$; $P=0.681$]. We found a clear **positive correlation between higher cortisol basal levels and punctuation in some personality scales** (Novelty Seeking, Extraversion, Experience Seeking and Thrill Adventure Seeking and Motor Impulsiveness).

RESUMEN

On the other hand, we also found negative correlations between higher cortisol levels and other personality features (harm avoidance, Impulsiveness in the domains of cognitive and non-planned impulsiveness, History of trauma, Neuroticism, anxiety) and schizoid, obsessive-compulsive and borderline traits). We found a clear **positive correlation between fibromyalgia patients group and punctuation of the following personality scales:** Novelty Seeking, Extraversion, Experience Seeking and Thrill Adventure Seeking, Motor Impulsiveness and the Karolinska Scales of Personality.

Discussion. Our main goal was to validate the 0.25 mg DST as a biomarker of altered functioning of HPA in patients with fibromyalgia. The results failed to find a pattern of cortisol hypersuppression in patients with fibromyalgia. We found very interesting results regarding the differences between groups in relation to the basal cortisol levels. There were also differences in psychological variables between patients and controls. We obtained a significantly lower level of basal cortisol in the group of patients with fibromyalgia in comparison with the control group. In addition, **the patients with fibromyalgia obtained significantly higher punctuations in some personality domains.** We also found correlations between cortisol levels and personality variables. We suggest that patients with fibromyalgia present a lower basal cortisol level than healthy subjects, and finally, we can state that there are some personality features present in fibromyalgia such as harm avoidance, anxiety, neuroticism, impulsiveness and presence of historical trauma that might explain the different response to stress in FM patients.

ABREVIATURAS

5HT: serotonina
AAE: Aminoácidos excitatorios
ACR: American College of Rheumatology
ACTH: hormona adrenocorticotropa
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
AR: Artritis reumatoide
BDHI: Inventario de hostilidad de Buss-Durke
BDNF: Factor neurotrófico cerebral.
BIS: Escala de impulsividad de Barrat
CBG: globulina fijadora de corticoesteroides
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina
COMT: catecol-O-metiltransferasa
COPE: Escala de afrontamiento de COPE.
CRH (CRF): hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa
CSS: Síndromes sensibilización central
CVRS: Escala específica de la calidad de vida relacionada con la salud
DM: Depresión mayor
DST: test de supresión con dexametaxona
EA: Enfermedad de Alzheimer
EPISER: Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en la Población Española
EPQ: Cuestionario de Eysenck
EULAR: European League Against Rheumatism
FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos o Agencia de Drogas y Alimentos
FIQ: Escala impacto fibromialgia
FM: fibromialgia
fRMN: Resonancia magnética funcional.
FSH: hormona foliculoestimulante
GH: hormona del crecimiento
GR: receptores de glucocorticoides
HAM-A: Escala de Hamilton (HAM A)
HPA: Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
IRNS: inhibidores de la recaptación de la noradrenalina
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
KSP: Escala de Karolinska
LBP: dolor crónico zona baja espalda (lumbalgia crónica)
LC-NE: eje locus coeruleus-norepinefrina
LH: hormona luteinizante
MDQ: Mood Disorders Questionnaire
MDRS: Escala Montgomery Asberg para depresión
MMPI-2: Inventario multifásico de personalidad de Minnesota
NA: noradrenalina
NEO PI-R: NEO Personality Inventory- Revised
NPV: Núcleo paraventricular
OLQ: Cuestionario de Orientación hacia la Vida de Antonovsky

ABREVIATURAS

PSG: polisomnografía
PSPS: Escala de percepción del dolor
RG: Receptor glucocorticoideo
SCID I: Entrevista Estructurada del DSM IV
SCID II: Entrevista Estructurada para Trastornos de Personalidad del DSM III-R.
SFC: Síndrome de fatiga crónica
SII: Síndrome intestino irritable
SNC: Sistema Nervioso Central
SP: Sustancia P
SQM: Sensibilidad química múltiple
SS: Symptom severity Scale
SSF: Síndromes somáticos funcionales
SSS: Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman
STAI: Inventario de ansiedad rasgo-estado
TAG: Trastorno de ansiedad generalizada
TB: Trastorno bipolar
TCA: Trastorno de la conducta alimentaria
TCI: Inventario del temperamento y del carácter de Cloninger
TDAH: Trastorno por déficit e hiperactividad
TDM: Trastorno depresivo mayor
THQ: Cuestionario de Historia de Trauma de Green
TLP: Trastorno límite de la personalidad
TOC: Trastorno obsesivo compulsivo
UC: cortisol urinario
WPI: Índice de dolor generalizado

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

1. Revisión histórica. Criterios diagnósticos

La primera descripción clínica parece haber sido a mediados de 1880. En 1904 se acuña el término “fibrositis” por parte de Sir William Gowers, refiriéndose al dolor regional (Chong YY, 2009). Y finalmente es en 1970 cuando se lleva a cabo el cambio de nomenclatura, llamándose Fibromialgia (FM), para reflejar la falta de evidencia del proceso inflamatorio en los tejidos conectivos de los pacientes con esta enfermedad (Williams DA, 2009).

Según la Sociedad Española de Reumatología la FM es una enfermedad de etiología desconocida, que se caracteriza por dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor (Rivera, 2006). Otros síntomas presentes son: fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, depresión, ansiedad, rigidez articular, cefaleas y sensación de tumefacción en manos. Los pacientes con FM presentan con frecuencia una hipersensibilidad al dolor que se manifiesta por la aparición de una sensación dolorosa a la presión en múltiples sitios del aparato locomotor, que no se observa en sujetos sanos.

La OMS desde 1992 considera a la FM como un diagnóstico diferenciado, y la clasifica entre los reumatismos de partes blandas. Es la causa más común de dolor osteomuscular generalizado. Los criterios diagnósticos de la enfermedad fueron definidos en el año 1990 por el American College of Rheumatology (ACR). En 1992, en el II Congreso Mundial del Síndrome de Dolor Miofascial y FM se redefinen los dos requerimientos básicos para hacer el diagnóstico de FM: dolor de más de 3 meses de evolución en los cuatro cuadrantes del cuerpo y presencia de por lo menos 11 de los 18 puntos sensibles anatómicamente específicos. En el año 1999 se integró en la lista de Síndromes somáticos funcionales (SSF).

Hasta hace dos años, los criterios diagnósticos de la FM, habían sido descritos por el American College of Rheumatology en 1990. Pero en el 2010, un comité de expertos encabezados por Wolfe, aprobó de manera provisional unos nuevos criterios diagnósticos

(Wolfe F, 2010). Esto significa que han sido validados cuantitativamente en base a datos de pacientes, pero no han sido sometidos a validación en base a datos externos. Se supone que todos los criterios aprobados por el ACR serán sometidos a actualizaciones periódicas.

El objetivo de este estudio llevado a cabo por el ACR, ha sido desarrollar criterios simples y prácticos para el diagnóstico clínico de la FM, aptos para su uso en la atención primaria y en la especializada que no requieren un examen de puntos sensibles y que proporcionan una escala de gravedad para los síntomas característicos de la FM. Se hizo un estudio multicéntrico de 829 pacientes diagnosticados previamente de FM y controles mediante exámenes físicos y entrevistas clínicas, incluyendo un Índice del dolor generalizado (WPI) y una medición de la cantidad de zonas corporales dolorosas. En el estudio se utiliza la Escala de gravedad de síntomas (“symptom severity scale” = SS). Las variables diagnósticas más importantes son el **WPI y las escalas de categoría para los síntomas cognitivos, el sueño no reparador, la fatiga y diversos síntomas somáticos**. Combinando la SS y el WPI se introduce una nueva definición de caso de la FM: (WPI >7 y SS >5) o (WPI 3–6 y SS >9). (Wolfe F, 2010).

Esta definición reconoce que la FM es más que simplemente una alta escala WPI al requerir una puntuación de la SS ≥ 5 , y reconoce que un alto nivel (SS ≥ 9) de síntomas debería ser suficiente para el diagnóstico, suponiendo que haya bastante dolor corporal. Utilizando esta definición, el 9.1% de los controles son diagnosticados de FM, y el 14.1% de los casos positivos según los criterios de clasificación del ACR no serían diagnosticados de FM. Globalmente, la puntuación de FM entre todos los sujetos del estudio incrementaría de 38.1% a 45.5% utilizando la definición recomendada. Utilizando los criterios de clasificación del ACR, los criterios diagnostican correctamente el 82.6% de los casos.

Al utilizar la SS se ayuda en el diagnóstico de la FM clínica, porque sugiere que los criterios de la escala de gravedad podrían ser aplicables. Una puntuación de gravedad ≥ 7 clasifica correctamente el 92.3% de los casos identificados por la nueva definición de los criterios diagnósticos: (WPI ≥ 7 y SS ≥ 5) o (WPI 3–6 y SS ≥ 9). Cuando se aplican los criterios de clasificación del ACR, la clasificación correcta baja al 79.2%. (Wolfe F, 2010).

Criterios diagnósticos de la FM (Wolfe F, 2010)

Un paciente satisface los criterios diagnósticos para la FM si cumple las 3 condiciones siguientes:

1) Índice de dolor generalizado (WPI) ≥ 7 y puntuación de escala de gravedad de síntomas (SS) ≥ 5 o WPI 3–6 y puntuación de escala SS ≥ 9 .

2) Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses.

3) El paciente no tiene una patología que pueda explicar el dolor.

Utilización de los nuevos criterios diagnósticos:

1) WPI: anotar la cantidad de áreas en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana. ¿En cuántas áreas el paciente ha tenido dolor? La puntuación estará entre 0 y 19. *Cintura Escapular y Cadera Izquierda (nalga, trocánter,) Cintura Escapular y cadera derecha (nalga, trocánter) Mandíbula Izquierda, Mandíbula derecha, Espalda Superior Izquierda, Espalda Superior Derecha, Espalda Inferior Izquierda, Espalda Inferior Derecha, Brazo Superior Izquierdo, Brazo Superior Derecho, Brazo Inferior Izquierdo, Brazo Inferior Derecho, Pierna Superior Derecha, Pierna Superior Izquierda Pierna Inferior Izquierdo, Pierna Inferior Derecha.*

2) Puntuación SS:

- Fatiga
- Sueño no reparador
- Síntomas cognitivos

Para cada uno de los 3 síntomas antes mencionados, se indica el nivel de gravedad

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

durante la semana pasada usando la siguiente escala:

0 = sin problema

1 = con problemas leves (o generalmente leves o intermitentes)

2 = problemas moderados y considerables (presentes a menudo y/o con nivel moderado)

3 = problemas graves, penetrantes, continuos que alteran la vida.

Teniendo en cuenta los síntomas somáticos en general, se indica si el paciente presenta: 0 = Sin síntomas, 1= pocos síntomas, 2= un número moderado de síntomas, 3= gran cantidad de síntomas. La calificación de la escala SS es la suma de la gravedad de los 3 síntomas (fatiga, despertar descansado, síntomas cognitivos), así como la extensión (intensidad) de los síntomas somáticos en general. La puntuación final se encuentra entre 0 y 12.

Los **síntomas somáticos** son: dolor muscular, síndrome del intestino irritable, fatiga/cansancio, problemas para pensar o recordar, debilidad muscular, dolor de cabeza, dolor/calambres en abdomen, entumecimiento u hormigueo, mareos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en abdomen superior, náuseas, nerviosismo, dolor de pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, sequedad de boca, prurito, sibilancias, fenómeno de Raynaud, urticaria/ronchas, zumbidos en oídos, vómitos, acidez estomacal, úlceras orales, pérdida de/cambio en el sabor, convulsiones, sequedad de ojos, dificultad para respirar, pérdida del apetito, erupción cutánea, sensibilidad al sol, dificultades para oír, fácil aparición de moratones, pérdida de cabello, frecuente orinar, dolor al orinar, y espasmos de vejiga.

Esta simple definición del caso clínico de FM clasifica correctamente el 88.1% de los casos clasificados por los criterios de clasificación del ACR, y no requiere un examen físico o de puntos sensibles. La SS permite la valoración de la gravedad de los síntomas de la FM en personas con FM actual o previa, y en las personas en los que los criterios todavía no han sido aplicados (Wolfe F, 2010).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Como estos criterios aún no han sido sometidos a evaluación externa, recordamos los criterios diagnósticos de 1990. El American College of Rheumatology ha identificado los siguientes criterios (Wolfe F , 1990):

-Presencia de dolor difuso de tipo predominantemente mecánico durante un mínimo de tres meses. Se considera que el dolor es difuso, cuando se localiza tanto en el lado derecho como en el izquierdo del cuerpo y por arriba y por debajo de la cintura. Puede presentarse dolor en el esqueleto axial (columna cervical, tórax anterior, columna dorsal o región lumbar).

-Rigidez matutina o después del reposo.

-Dolor a la presión en 11 de los 18 puntos dolorosos que se han identificado para la FM. La presión aceptable que debe hacer el examinador para determinar que el punto es doloroso, es aquella que hace que el lecho ungueal del dedo quede isquémico, lo que corresponde aproximadamente a cuatro kilos (Starusta P, 1991).

-Alteraciones del sueño: insomnio, sueño ligero, despertar frecuente, bruxismo y sueño no reparador.

-Fatiga de aparición matutina que mejora levemente hacia la media mañana y empeora progresivamente a lo largo del día.

-Parestesias e inflamación subjetiva, frecuentemente bilateral.

-Síntomas afectivos: ansiedad, depresión, distimia, trastornos de pánico y cuadros de fobia simple, trastornos que se observan en el 70-90% de los casos.

-Síntomas gastrointestinales: colon irritable, dispepsias, flatulencia, náuseas, estreñimiento, diarrea o cuadros de pseudo obstrucción intestinal, en el 40-60% de casos

-Síntomas autonómicos: extremidades frías, boca seca, hiperhidrosis, disfunción ortostática, fenómeno de Raynaud y temblor, cuya frecuencia varía del 40-70 % de casos.

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

-Síntomas genitourinarios: dismenorrea, síndrome premenstrual y vejiga irritable en el 30-50% de los casos.

-Cefalea tensional referida por el 50% de los pacientes.

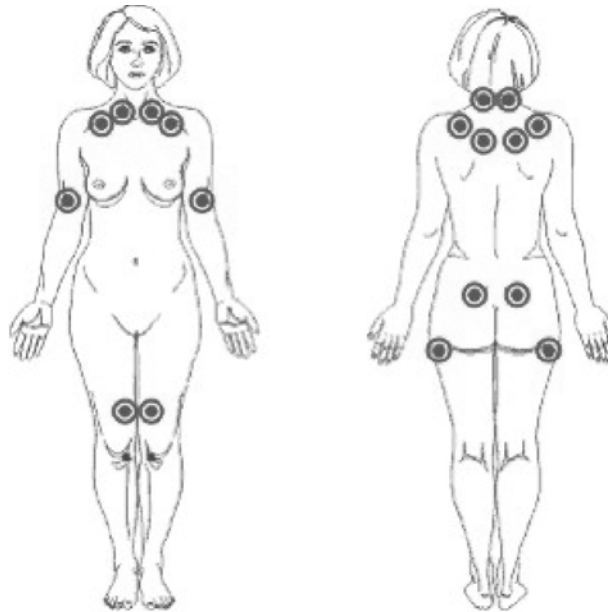
-Intolerancia a diversas medicaciones.

Durante la exploración física tanto la movilidad articular como el balance muscular y la exploración neurológica son normales y no se aprecian signos inflamatorios articulares. Habitualmente se aprecia hiperalgesia generalizada que se acentúa al presionar sobre las prominencias óseas y uniones músculo-tendinosas (entesopatía) que corresponde a los llamados puntos dolorosos de la FM. A la palpación digital (fuerza aproximada de 4 kg), el paciente debe experimentar dolor (no sólo hipersensibilidad) en 11 de los siguientes 18 puntos:

- Occipucio bilateral, en la inserción del músculo suboccipital.
- Cervicales bajas bilateral, en las caras anteriores de los espacios intertransversos en C5-C7.
- Trapecio bilateral, en el punto medio del borde superior.
- Supraespinoso bilateral, en sus orígenes, superior a la escápula, cerca del borde interno.
- Segunda costilla bilateral, en las segundas uniones costochondrales, justo al lado de las uniones en las superficies superiores.
- Epicóndilo externo bilateral, 2 centímetros por debajo de los epicóndilos.
- Glúteo bilateral, en los cuadrantes superiores externos de los glúteos, en el pliegue anterior del músculo.

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

- Trocánter mayor bilateral, posterior a de la prominencia trocantérica.
- Rodilla bilateral, en el tejido subcutáneo de la parte interna, craneal a la línea de la articulación.



En 1990, los criterios de clasificación de la ACR para FM fueron desarrollados inicialmente para facilitar la investigación mediante la identificación de grupos homogéneos para que los resultados de diferentes estudios se puede interpretar. Con el tiempo se han desarrollado una serie de objeciones contra los criterios de clasificación del ACR, algunos más prácticos y otros más filosóficos.

Primero, se hizo cada vez más claro que el recuento de los puntos sensibles (*tender points*) se hacía raras veces en Atención Primaria donde se daban la mayoría de diagnósticos de FM, y cuando se efectuaba, se hacía de forma incorrecta. Muchos médicos no sabían cómo hacer el examen de los puntos sensibles y algunos simplemente se negaban a hacerlo. En consecuencia, el diagnóstico de FM en la consulta, era a menudo un diagnóstico basado en los

síntomas.

Segundo, la importancia de los síntomas que no había sido considerada por el Comité Multicéntrico de los Criterios del ACR (“ACR Multicenter Criteria Committee”) se conocía cada vez más y se apreciaba como características claves de la FM: por ejemplo, fatiga, síntomas cognitivos y la extensión de los síntomas somáticos. Además de esto, unos cuantos expertos en FM creían que los puntos sensibles oscurecían importantes consideraciones y vinculaban erróneamente la patología con una afectación de los músculos periféricos. Finalmente, algunos médicos consideraban que la FM es un trastorno de amplio espectro y no estaba bien definida con criterios de formato dicotómico (Wolfe F, 2010).

En la práctica clínica real es actualmente bien sabido que no hay nada particularmente “científico” en el número 11. Los puntos sensibles y el dolor generalizado por sí solos no captan la esencia de la FM, y múltiples síntomas entre los que figuran la fatiga, los trastornos del sueño y la disfunción cognitiva tienen gran relevancia. Los puntos sensibles también son objeto de críticas, a parte de por la naturaleza arbitraria del punto de corte de 11 puntos, por la falta de una clara asociación entre estos puntos y la fisiopatología de la FM. Además, otro de los factores de confusión de dichos criterios se debe a la estrecha asociación entre los puntos dolorosos y la angustia que sufre el paciente durante la exploración clínica, interfiriendo por lo tanto en la evaluación del dolor (Arnold LM, 2011).

Los criterios diagnósticos del ACR de 1990, tienen una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81% (Arnold LM, 2011). Estos datos se quieren mejorar con los nuevos criterios diagnósticos.

2. Teorías sobre la Fibromialgia

Recientes trabajos apuntan que la FM no es una entidad única, sino que existen subgrupos. A continuación se explican las diferentes clasificaciones/subdivisiones que diversos autores han definido para la FM.

- Müller subdivide a los pacientes con FM en cuatro grupos distintos con distinta etiología y por lo tanto distinto tratamiento. El primer subgrupo tendría alta sensibilidad al

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

dolor y sin patología psiquiátrica asociadas; el segundo y el tercer subgrupo se caracterizarían por depresión asociada a la presencia de FM; y el cuarto grupo presentaría un trastorno por dolor somatomorfo del tipo de la FM.

Procesos inflamatorios leves deben ser considerados como la causa en el primer grupo, mientras que la depresión se combina con la FM en el segundo y el tercer grupo. En el cuarto grupo existen recursos psicológicos insuficientes para afrontar la enfermedad, y esto se considerada como la razón de la cronificación del dolor.

El Grupo 1 se beneficiaría de un bloqueo de los receptores 5-HT₃ por medio de tropisetron, por ejemplo. Los Grupo 2 y 3 se beneficiarían de tratamiento antidepressivo, y en el Grupo 4 la atención debería centrarse en la psicoterapia. Los Grupos 1, 2 y 3 también se beneficiarán de los programas de tratamiento multimodales psicológicos (Müller W, 2007).

- Otra manera de definir a la FM, es incluirla dentro de los “Trastornos del espectro afectivo”, ya que comparte características fisiopatológicas con los demás trastornos incluidos. La presencia de psicopatología en estos pacientes no es producto de una alteración psíquica secundaria a la presencia de una enfermedad crónica, ni tampoco la manifestación somática de una enfermedad psiquiátrica, sino que es la manifestación sintomática de una anomalía psiquiátrica per se. Todos los trastornos de este grupo responden al tratamiento con antidepressivos, y contienen muchas de las características descritas para la FM. Dentro de este grupo se incluyen además de la FM, el Trastorno Depresivo Mayor (TDM), Trastorno de pánico, migraña, Síndrome de Intestino irritable (SII), Síndrome de fatiga crónica (SFC), etc. (Hudson JI, 1989).

- La FM también ha sido incluida dentro de los llamados “Síndromes somáticos funcionales” (SSF), al que pertenecen diversas patologías como la Hipersensibilidad química múltiple (SQM), lesiones por estrés de repetición, Enfermedad de Lyme crónica, efectos secundarios a los implantes de silicona en las mamas, Hipersensibilidad a candida, Enfermedad de la Guerra del Golfo, diversas alergias a alimentos, prolapso de la válvula mitral, hipoglucemia, envenenamiento crónico por monóxido de carbono, mononucleosis crónica, exposición campos electromagnéticos débiles, SFC y síndrome del intestino irritable (SII).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Se trata de grupos de pacientes muy heterogéneos cuyo conocimiento es incompleto, pero tienen en común lo suficiente como para discutirlos juntos como variantes de procesos biopsicosociales comunes. Se ha propuesto una patofisiología conjunta próxima al espectro afectivo, o consecuencia de disregulación de la respuesta al estrés en el SNC. Los síntomas son difusos, inespecíficos y ambiguos y son frecuentes en población general sana: fatiga, debilidad, dificultades para dormir, cefalea, dolores musculares y articulares, problemas de memoria, atención y concentración, náusea y otros síntomas gastrointestinales, ansiedad y depresión, irritabilidad, palpitaciones, dificultad para respirar, vértigo, dificultad para tragar y boca seca. Los SSF tienen más trastornos psiquiátricos en el eje I (actual o durante toda la vida) que la población general o clínica. Los SSF tienen especialmente alta comorbilidad con trastornos depresivos, trastornos por ansiedad y trastornos somatomorfos. (Caballero L, 2000)

- Más recientemente, estos intentos de clasificación han sido cuestionados y suplantados por el concepto de “Síndrome de dolor central”, o “Sensibilización central” (“Central Sensitivity Syndromes”) (CSS). La sensibilización central se basa en la última evidencia experimental respecto al papel que juegan las modificaciones en el sistema nervioso central, que están inducidas por el entorno en sujetos genéticamente predispuestos, en el comienzo de muchos síndromes previamente definidos como “algo disfuncionales”, incluyendo la FM. En la actualidad, se considera la hipótesis de que la FM forma parte de un espectro amplio de síndromes y situaciones clínicas que cursan con procesos de sensibilización e hipersensibilidad central.

El concepto de CSS promueve la investigación, la educación y la gestión adecuada del paciente. Además este concepto parece ser un paradigma útil y una terminología adecuada para la FM y otras enfermedades relacionadas (Yunnus MB, 2007). Yunus acuñó la definición de espectro de Síndromes disfuncionales (“spectrum of dysfunctional syndromes”) en el que el término “disfuncional” se refiere a supuestas alteraciones psico-neuroinmuno-endocrinas subyacentes (Yunnus MB, 2007).

- Los trastornos psiquiátricos pueden ser una reacción a tener una enfermedad crónica debilitante, pero las tasas de la psicopatología son más altas que las observadas en otras enfermedades debilitantes, tales como el cáncer, o el VIH. Las situaciones estresantes de la vida pueden predisponer tanto al desarrollo de la FM como al desarrollo de otros trastornos

del estado de ánimo o trastornos de ansiedad. Esta teoría se apoya en estudios que demuestran una "Respuesta de estrés" inhibida en la FM (incluyendo disminución de la producción de cortisol en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina u hormona corticotropina y cortisol bajo en orina de 24 horas libres). Sin embargo, no se puede determinar qué fue primero, porque a menudo es difícil conocer con precisión cuando comenzaron los síntomas de la FM.

Por otra parte, la depresión y los síntomas de ansiedad pueden ser vistos como "síntomas" de la FM. En este modelo, la FM se conceptualiza como un trastorno del SNC con múltiples manifestaciones, como dolor generalizado, fatiga, depresión y ansiedad (Epstein SA, 1999). La comorbilidad tan alta de trastorno psiquiátricos que tienen estos pacientes de por vida sugieren que incluso para el paciente que no presenta un trastorno psiquiátrico actual, la evaluación psiquiátrica cuidadosa debe hacerse periódicamente en el futuro (Epstein SA, 1999).

- En 2003, Giesecke separa de manera más precisa a los pacientes con FM en base a las diferencias a su percepción del dolor y otros factores psicológicos. Estudiaron a 117 pacientes con FM entre 18-60 años (88% mujeres) evaluando las características y la percepción del dolor (Escala analógica visual: VAS; umbral del dolor individual; cantidad de puntos sensibles), y la manera de interpretarlo emocionalmente (ansiedad, depresión y catastrofismo). Analizaron de forma cuantitativa seis parámetros por paciente (ansiedad, depresión, catastrofismo, capacidad para controlar el dolor, escala de dolor, y sensibilidad al tacto suave) e identificaron a tres diferentes clústeres. El más frecuente (51.5%) era **Clúster 1**, en el que todos los niveles de todos los parámetros eran medianos. Esto probablemente representa la mayoría de los pacientes que consultan un médico general por su dolor generalizado y que generalmente responden mejor a la terapia médica prescrita. El **Clúster 2** representa al 32% de los pacientes estudiados, un grupo caracterizado por altos niveles de ansiedad, depresión y catastrofismo, el más bajo nivel de control sobre el dolor, y una significativa sensibilidad al tacto suave. El **Clúster 3** cuenta solo el 16.5% de los pacientes, un grupo que mostraba el nivel más bajo de ansiedad, depresión y catastrofismo, pero también el más bajo umbral de dolor (Giesecke T, 2003).

Este estudio mostró que los pacientes diagnosticados en base a los criterios del ACR de 1990 caen en diferentes categorías y pueden tener diferentes reacciones a las opciones terapéuticas disponibles.

- Auvinet y su grupo han querido demostrar que el tipo de paso, o marcha presente en los pacientes con FM puede ayudar a subdividir en grupos a los pacientes y así tratarlos de maneras diferentes en aquellos casos en los que no exista de manera asociada un trastorno depresivo mayor. Consideran que el control de la marcha está íntimamente relacionado con la función cognitiva. Midieron la frecuencia de la zancada, la regularidad de la zancada y la fuerza cráneo-caudal. Estas tres variables fueron distintas en el grupo de FM y en el grupo control. Obtuvieron que la frecuencia de la zancada era el mejor marcador para subdividir a los pacientes y así pautar tratamiento físico de unas características determinadas. La regularidad de la zancada obtuvo una correlación significativa con la Escala de Impacto de FM (FIQ), y con el catastrofismo, mientras que la fuerza cráneo-caudal fue correlacionada con el dolor (Auvinet B, 2011).

3. Percepción del dolor

Según el Boletín de la Universidad de Nueva York Hospital de Enfermedades Articulares (Solitar BM, 2010), en circunstancias normales, los estímulos dolorosos se transmiten al cuerno dorsal de la médula espinal a través de las fibras aferentes primarias (A- δ y fibras nerviosas C), que liberan la sustancia P y los aminoácidos excitatorios (AAE). A partir de ahí, la información nociceptiva viaja hacia el tálamo a través del tracto espinotalámico, donde se distribuye a la corteza somatosensorial y centros subcorticales del cerebro. La percepción del dolor es modulada a través de la activación de vías descendentes inhibitorias, y la liberación de neurotransmisores, tales como la noradrenalina, la serotonina y la endorfina.

Sin embargo, en pacientes con exposición prolongada al dolor, aumentan las señales aferentes y la liberación presináptica de la sustancia P y el AAE. Una afluencia de iones de calcio aumenta la producción de óxido nítrico, lo que hace que los nervios se conviertan en hiperexcitables y se liberen más AAE y sustancia glial P5. Otras sustancias que se liberan por la excitación de las neuronas que transmiten el dolor, son óxido nítrico, prostaglandinas,

citoquinas inflamatorias, y factor 8 de crecimiento. Hasta la década de 1990, la activación de la glía no se consideraba importante. Pero ahora se sabe que la glía libera citocinas proinflamatorias, óxido nítrico, prostaglandinas, aminoácidos excitatorios, trifosfato de adenosina, etc. Todo esto se traduce en una respuesta hiperalgésica en pacientes con dolor neuropático (Bradley LA, 2009).

Se ha confirmado que la intensidad para provocar una respuesta dolorosa en pacientes con FM es aproximadamente un 50% menor en comparación con pacientes sanos (Gracely RH, 2002). Este estudio relaciona la mayor sensibilidad del dolor presentada en pacientes con FM con un incremento en el SNC de la entrada sensorial. Los síntomas dolorosos también se relacionan con alteraciones en las vías de inhibición del dolor. El dolor se inhibe por la activación de las fibras descendentes desde el tronco cerebral y el asta dorsal, por la liberación de norepinefrina y serotonina. En la FM hay descenso de estas sustancias

El dolor de músculos y tejidos blandos es descrito por los pacientes como profundo, irradiado, torturante, punzante o urente y varía en su intensidad de leve a severo y puede interferir con el sueño. Los pacientes tienden a despertarse debido a los dolores y a la rigidez del cuerpo, que les impide adoptar posiciones cómodas aún durante el descanso diurno (Russell IJ, 2001). El dolor se incrementa con la actividad física, el frío, el clima húmedo, la ansiedad y el estrés. Se ha observado que existe comorbilidad frecuente con alteraciones gastrointestinales como gastritis o colon irritable y, en algunos casos, puede acompañarse de hipersensibilidad a diferentes olores, sonidos, luces, vibraciones y variaciones en la temperatura corporal (fiebre o hipotermia leves) (Márquez-López A, 2009). Recientemente el grupo de García-Campayo ha desarrollado una versión española para la escala PSPS (Escala de autopercepción del dolor) con buenas propiedades psicométricas, y con altos niveles de consistencia interna y de fiabilidad test-retest (García-Campayo J, 2010).

Por otro lado, Maurel ha evaluado la importancia del dolor y su relación con los constructos psicológicos en los pacientes con FM. El dolor es el síntoma más frecuente y discapacitante, y se considera una experiencia subjetiva y compleja en la que el componente afectivo y cognitivo son cruciales. Los enfoques actuales de tratamiento se basan en la aceptación del dolor y en otros constructos psicológicos (dolor y catastrofismo, derrota mental, dolor e inflexibilidad psicológica, injusticia percibida, mindfulness, y afectos

negativos y positivos). El efecto de determinados constructos psicológicos sobre el dolor no se sabe con exactitud pero lo que sí se sabe es que no sólo es importante la aceptación del dolor, sino profundizar en muchos otros aspectos relacionados para conseguir un efecto positivo sobre el dolor (Maurel S, 2011).

3.1. Vías neurobiológicas del dolor y relación con los neurotransmisores implicados en la depresión.

La nocicepción es un proceso bidireccional. La sensación nociceptiva va por las fibras aferentes periféricas al asta dorsal de la médula, que lleva la información a los centros superiores. El principal neurotransmisor del asta dorsal es el glutamato que actúa sobre los receptores NMDA. En esta zona también participan la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la neurocinina A, receptores opioides μ , receptores de serotonina y de noradrenalina. Las vías descendentes emplean los neurotransmisores 5HT y NA. Las vías de NA tienen efectos proanalgésicos y antianalgésicos en la médula rostral ventromedial; en las terminales aferentes periféricas, la NA reduce la transmisión de glutamato y sustancia P. Las vías serotoninérgicas son antinociceptivas. Estas dos vías están interconectadas. En los procesos de dolor crónico existe un efecto de “resonancia” en la sinapsis del asta dorsal. Se ha descrito un papel esencial de los receptores NMDA, y de neurocininas. En varios estudios se ha comprobado que si se lesionan los núcleos serotoninérgicos se revierte la hiperalgesia (modelos animales) de dolor crónico, y si se bloquea la vía descendente noradrenérgica se produce hiperalgesia (en animales). Existe hiperactividad de los receptores NMDA de glutamato, que producen un aumento de la producción de óxido nítrico, el cual podría estimular la liberación de la sustancia P. El acoplamiento de la SP a sus receptores produciría una reorganización bioquímica en la sinapsis del asta dorsal, con cambios persistentes que provocarían un aumento de la actividad sensorial en los tractos espinotalámicos, que conduciría finalmente a la alodinia y a la hipersensibilidad.

Las principales alteraciones de neurotransmisores en la FM son:

1) disminución de la actividad serotoninérgica, con disminución de su principal metabolito, el 5HIAA, en el LCR;

- 2) disminución del metabolismo de triptófano, precursor de la 5HT;
- 3) elevación de la sustancia P, que actuando sobre los receptores NK1, sensibiliza las neuronas al efecto de los neurotransmisores excitadores y provoca hiperalgesia, y además aumenta directamente la liberación de glutamato;
- 4) los niveles de beta endorfinas están disminuidas.

Se han observado también disminución de la expresión de canales de potasio, que se ha asociado a la aparición de hipersensibilidad, parestesias y dolor.

4. Epidemiología

La **prevalencia** es de un 2,4% de la población general mayor de 20 años (unos 700000 pacientes en nuestro país, 5 millones en EEUU) (Arnold LM, 2011). Presenta una relación mujer: varón de 21:1, y es el grupo de edad de 40 a 49 años el más afectado. En algún estudio se llega a decir que las mujeres representan actualmente el 90 % de los casos, y que no se diagnostica hasta en 3 de cada 4 casos (Arnold LM, 2011).

La media de duración de los síntomas es de 18,8 años.

Es dos veces más frecuente que la artritis reumatoide. Su cronicidad se asocia a altos costes directos e indirectos de absentismo laboral y de atención en el sector salud, comparada con otras enfermedades de similar sintomatología. La opinión de los profesionales sanitarios sobre esta patología no es unánime, variando desde la aceptación como enfermedad hasta ser considerada como síndrome e incluso ser catalogada como simulación, somatización o distimia por parte del paciente (Rojas VA, 2005).

Otros autores sitúan la prevalencia hasta en un 4 % de la población general, con una relación mujer: hombre 9:1 (Chong YY, 2009). En niños la prevalencia es de 1, 2%. Se sugiere que el curso de la FM en niños es más favorable que en los adultos (Buskila D, 1995).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

La FM se asocia con una disminución general de la calidad de vida (Williams DA, 2009).

Recientemente en un estudio en el que se analizan las **características de los pacientes** con FM se observa que la mayoría de los casos se encuentran en el intervalo de edad entre 40 y 49 años, la enfermedad es dos veces más frecuente en el ámbito rural que en el urbano y los años de escolarización se relacionan de forma inversa a la presencia de la enfermedad. Así, se observa que la enfermedad afecta al 4,8% de las personas sin estudios y sólo al 0,6% de los sujetos con estudios universitarios. También se describe en este estudio que las personas con FM presentan una tasa de empleo (32,7%) más baja que la población general (52,3%) (González E, 2010). Se asocia con más frecuencia a pacientes divorciados y con bajos ingresos familiares (Arnold LM, 2010).

Los pacientes con FM representan el 5-6% de los pacientes que son atendidos por un Médico de Atención Primaria y un 15-20% de los que acuden al Reumatólogo. La incidencia anual es de 583/100000 en mujeres entre 20 y 49 años (Arnold LM, 2010).

El diagnóstico de la enfermedad no tiene ningún efecto negativo sobre los resultados clínicos. De hecho, los pacientes recién diagnosticados informan de mayor satisfacción con la salud y menos síntomas a largo plazo. El número de recursos sanitarios utilizados y el coste económico también desciende a partir del diagnóstico (Arnold LM, 2011). No se correlaciona el desarrollo de la enfermedad ni con la edad de la paciente ni con la edad de aparición del dolor, ni con el número de puntos dolorosos pero sí con la duración de la enfermedad antes del diagnóstico (Arnold LM, 2010).

Diferencias por género: la fatiga y las alteraciones del sueño son tres veces más frecuentes en las mujeres, al igual que el dolor generalizado y el síndrome de intestino irritable. Los síntomas en las mujeres son notificados como más intensos y problemáticos y en pacientes de más edad. También las mujeres presentan más puntos dolorosos. Sólo en un estudio en Israel los síntomas y los puntos dolorosos fueron más intensos y numerosos en los hombres, lo que lleva a la conclusión de la importancia de los factores socioculturales (Arnold LM, 2010).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Las mujeres son más sensibles a los estímulos dolorosos que los hombres, presentando por tanto una respuesta mayor al examen de los puntos sensibles. Como resultado los hombres con dolor crónico generalizado raramente cumplen los criterios de la ACR para la FM a pesar de presentar de manera subyacente el mismo proceso patológico que las mujeres (Arnold LM, 2011). Los hombres presentan 1,5 veces más probabilidad de experimentar dolor crónico generalizado que las mujeres. Se ha sugerido que esta disparidad entre el diferencial de género para el dolor crónico generalizado y FM se debe exclusivamente a los criterios ACR requiere 11 de los 18 puntos. Este hallazgo se produce 11 veces más frecuente en mujeres que en hombres. (Buskila, 2009).

5. Factores de riesgo

Los familiares de primer grado de pacientes con FM tienen ocho veces más probabilidades de tener FM. Otros factores de riesgo son: traumatismo físico, infecciones (Lyme, hepatitis C), factores estresantes ambientales (trabajo, vida familiar, abuso), y tener sexo femenino, aunque este último punto pueda ser discutido por la modalidad para realizar el diagnóstico (Arnold LM, 2011).

6. Etiología y mecanismos patogénicos

No se conoce la etiología ni los mecanismos patogénicos precisos que actúan en la FM. Probablemente sea un conjunto de factores los que finalmente lleven a que los pacientes sufran dolor crónico intenso y fatiga. El trastorno subyacente pertenece a la esfera reumatológica, pero también a la neurológica y a la endocrinológica. La fisiopatología de la FM consiste en una serie de anomalías que incluyen los sistemas neuroendocrino, nervioso, autónomo, factores genéticos, variables psicosociales y estrés ambiental. Estas anomalías también están presentes en otras patologías con dolor persistente y alteraciones emocionales como el Síndrome de colón irritable, o el Trastorno temporomandibular (Bradley LA, 2009).

La FM también puede ocurrir a la vez que otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la osteoartritis, y el lupus eritematoso sistémico. Los pacientes con FM muestran una mayor sensibilidad a muchos estímulos como el calor, el frío, la presión mecánica y la isquémica. Estos estímulos producen dolor en pacientes con FM cuando se

aplican a un nivel de intensidad que en personas sanas no evocan respuesta dolorosa. Cada vez es más evidente que la FM se caracteriza por un aumento de la entrada sensorial mediada por el SNC y por un defecto de las vías inhibitorias del dolor mediado por niveles anormales de serotonina y noradrenalina (Bradley LA, 2009).

La teoría más aceptada en la literatura científica indica que se trata de un trastorno que ocasiona modulación de los mecanismos de dolor en el sistema nervioso central ocasionando una disminución del umbral de percepción nociceptiva y por tanto produce hipersensibilidad dolorosa (Rivera J, 2006). La FM puede ser el resultado de un anormal procesamiento del dolor a nivel central, unido a una disfunción en los tejidos periféricos. Se ha relacionado también con una excesiva actividad de las células de la glía, supresión de las vías inhibitorias del dolor y alteración en la liberación de neurotransmisores, siendo estos mecanismos no excluyentes entre sí (Abeles AM, 2007).

En la actualidad no se cuestiona que existe una alteración en el Sistema Nervioso Central por la cual no se modulan correctamente los factores estresantes, y la homeostasis se ve amenazada (Schweinhardt P, 2012).

6.1. Factores genéticos

Parece que existe una **agregación familiar** y el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de pacientes con FM es mayor que en la población general. La evidencia científica apoya una predisposición genética en el desarrollo de la FM y apoya el hecho de que los factores ambientales pueden desencadenar la aparición de la FM en individuos genéticamente predispuestos (Buskila, 2009). Las pruebas para detectar anomalías genéticas en la FM demuestran que familiares de primer grado de un paciente con FM tienen ocho veces más riesgo de padecerla en comparación con familiares de pacientes con artritis reumatoide (Arnold LM, 2004).

Existe un aumento de la prevalencia de la FM entre los miembros de la familia de los pacientes que sufren este síndrome (Buskila D, 1996). Buskila y sus colegas encuentran que el 28% de la descendencia de los pacientes con FM cumplían los criterios de clasificación para el diagnóstico de FM.

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Un estudio realizado con 533 parientes de primer grado de enfermos con FM y 272 familiares de primer grado de pacientes con Artritis reumatoide (AR), describe que la frecuencia de FM fue del 6,4% y 1,1% respectivamente. Asimismo la frecuencia de TDM es del 29,5% y 18,3% respectivamente. El grupo de familiares de pacientes con FM tienen un número mayor de puntos sensibles y umbrales al dolor más bajos que el otro grupo de familiares con AR. Además, el primer grupo muestra alteración del estado de ánimo en una mayor proporción. La odds ratio estimada (OR) (intervalo de confianza 95%) para la agregación familiar de los Trastornos del espectro afectivo fue de 1,8 (0,97, 3,2), $p = .065$. Estos resultados apoyan la teoría de la agregación familiar de los Trastornos del espectro afectivo y la agregación familiar de la FM con otras formas del Trastorno del espectro afectivo (Hudson JI, 2004).

Existe la posibilidad de que los factores genéticos estén involucrados en la etiología de la FM y en la sensibilidad al dolor. Además, los trastornos del estado de ánimo y la FM pueden compartir algunas de estas implicaciones genéticas. (Arnold LM, 2004).

Un estudio de Raphael pone a prueba dos explicaciones alternativas para la comorbilidad con la FM. La primera es que la FM es un trastorno del espectro de la depresión. La segunda es que la depresión es una consecuencia de vivir con FM. Los resultados indicaron que las tasas de TDM en los familiares de los pacientes con FM pero sin antecedentes personales de TDM, son idénticas a las tasas de TDM en los familiares de los pacientes con TDM. Este resultado confirma la hipótesis de que la FM es un trastorno del espectro de la depresión, en los que FM y trastorno depresivo mayor se interrelacionan (Raphael KG, 2004).

Investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado el importante papel de los polimorfismos de los genes en los sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y catecolaminérgicos en la etiología de la FM. Los polimorfismos se han detectado en el receptor de la serotonina 5-HT_{2A} (T / T fenotipo), en el transportador de la serotonina, en el receptor de dopamina y en la enzima de catecolaminas O-metiltransferasa. En particular, estos polimorfismos afectan al metabolismo o al transporte de las monoaminas, sustancias que desempeñan un papel fundamental tanto en el procesamiento sensorial como en la respuesta

humana al estrés. (Buskila, 2009). Estos polimorfismos no son específicos para la FM y se asocian con otras enfermedades funcionales.

Buskila y su grupo ha estudiado la relación entre el receptor de dopamina D4 (DRD4) y la FM. Han encontrado una disminución significativa en la frecuencia de repetición del alelo 7 en el exón III del gen del receptor D4 en pacientes con FM. También demuestran la relación entre este polimorfismo y la baja puntuación en el rasgo de personalidad “Búsqueda de novedades”. Esto concuerda con lo publicado con anterioridad en los pacientes con FM que puntúan alto en los rasgos de personalidad relacionados con la ansiedad y bajo en la novedad o la búsqueda de sensaciones. En relación con los controles sanos, la frecuencia de repetición del alelo 7 fue significativamente menor en las personas con FM ($p = 0,008$). Esto es particularmente interesante dado que las mujeres con FM en comparación con controles emparejados por sexo muestran reducciones significativas en el metabolismo de la dopamina presináptica en varias regiones del SNC donde la dopamina normalmente contribuye a la inhibición del dolor, como en el tálamo medial y en el córtex cingulado anterior (Buskila D, 2004).

El **modo de herencia** de la FM es desconocida pero es muy probable que sea poligénico. Hay un mayor grado de anomalías alélicas en genes que codifican receptores de serotonina. Como se ha expuesto anteriormente se ha encontrado también una frecuencia disminuida del polimorfismo del receptor de dopamina D4 (repetición 7) asociado en algunas pacientes con puntuaciones altas en la variable de la personalidad “Búsqueda de novedades” (Buskila D, 2004). Otros autores consideran que el patrón de herencia podría ser autosómico dominante (Solitar BM, 2010).

Estas asociaciones familiares han dado lugar a intentos para identificar los genes implicados en la transmisión del dolor en la FM. Existe una clara vinculación entre la FM y el HLA A, B, y el loci DRB1. Son importantes igualmente los marcadores serotoninérgicos demostrado por la mayor frecuencia de las regiones S/S en el promotor del transportador serotoninérgico, así como una disminución de la T/T en el polimorfismo del gen del receptor 5-HT2A de los pacientes con FM (Solitar BM, 2010).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Otra línea de investigación ha observado que existe una disminución significativa en la repetición de un alelo específico en el Gen D4 de dopamina, (Ablin J, 2009). Camilleri ha relacionado una mayor sensibilidad al dolor con una o más copias del alelo corto del polimorfismo del gen 5HTT (Camilleri M, 2008).

Parece ser que existe una relación entre las variantes del gen de la catecol-O-metiltransferasa y el dolor. No hay aún estudios que indiquen la relación de las variantes de la COMT en la aparición de la FM, pero si se ha demostrado que variantes genéticas asociadas a niveles bajos o intermedios de la actividad enzimática de la COMT fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con FM en comparación con los controles (Gürsoy S, 2003). Otros estudios han encontrado que este polimorfismo COMT pueden desempeñar un papel en la respuesta al estrés, la presencia de la variable de la personalidad "Búsqueda de novedades", la cognición, el TDM, la esquizofrenia, el TAG y el TDAH. La actividad de la COMT disminuye con los estrógenos lo cual explica que las mujeres padezcan más trastornos crónicos con dolor (Arnold LM, 2010). Los agonistas de los receptores de dopamina y otros medicamentos que inhiben selectivamente la recaptación de la norepinefrina han mostrado eficacia en el tratamiento del dolor y otros síntomas de la FM (Bradley LA, 2010).

Los avances en la comprensión de la contribución de los polimorfismos del gen de estas sustancias a la aparición de la FM y otros trastornos del espectro afectivo pueden ser facilitados por ver estas condiciones como "enfermedades genéticas complejas." Estos trastornos están influidos por múltiples genes que interactúan con factores de riesgo ambientales (por ejemplo, la exposición a factores estresantes) para producir variaciones en el comportamiento de los síntomas relacionados (es decir fenotipos), tales como la sensibilidad al dolor y la inhibición del dolor en respuesta a estímulos nociceptivos en el laboratorio (Saito YA, 2008).

Dentro de los "Trastornos del espectro afectivo" se incluyen los trastornos depresivos y de ansiedad, el trastorno disfórico premenstrual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), la FM, Síndrome del intestino irritable (SII), así como la migraña y las condiciones de cataplejía. Estudios realizados en familias concluyen que los pacientes con FM presentan el doble de probabilidades de tener al menos una de estas otras condiciones en comparación con los individuos sin FM (Maletic V, 2009).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

En diversas investigaciones se intenta relacionar el trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), con los síndromes somáticos como la FM, la fatiga crónica, el SII y el dolor de cabeza recurrente. Se han sugerido dos factores: uno, más probable, la genética, compartida entre los trastornos somáticos, TDM y TAG; y un segundo, más específico centrado en las condiciones somáticas. Los genes implicados en los trastornos del estado de ánimo también han sido identificados como factores de riesgo para la FM y los estados relacionados con el dolor. Estos genes incluyen 5HTTPR, el receptor 5HT2A, la COMT y el receptor de dopamina D4, así como las citoquinas proinflamatorias IL-1 e IL-6. La asociación entre la FM y el alelo “s” del gen 5HTTLPR es particularmente interesante debido a su asociación con una amplia gama de trastornos que pueden ser factores de riesgo de la FM incluyendo el TAG, el Neuroticismo (tendencia a la excesiva reactividad emocional a los estímulos estresantes), el TDM, el Trastorno bipolar, la psicosis e incluso TDAH. Dado el importante papel desempeñado por el estrés en el inicio del dolor crónico y los estados de fatiga es interesante que el alelo “s” del 5HTTLPR también se ha demostrado que afecta a las respuestas de estrés y es un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión y la fatiga en respuesta con la exposición crónica inflamatoria durante el tratamiento con interferón-alfa para la hepatitis C. Parece que además este gen puede estar asociado con la severidad de los síntomas (Maletic V, 2009).

Es tentador especular que la depresión y los trastornos crónicos con dolor comparten vulnerabilidad genética y esto puede ser reflejado en la desregulación de los circuitos implicados en la modulación de las respuestas al estrés, el dolor y los estados emocionales. (Maletic V, 2009).

6.2. Etiología infecciosa

Algunos investigadores afirman que la predisposición genética requiere que el paciente alcance una edad crítica o que soporte una lesión externa como un trauma o una dolencia para desarrollar la enfermedad. Como con muchas enfermedades crónicas el papel de la **infección** como precipitador o agravante en la FM está siendo muy estudiado.

Una encuesta de Internet de 2.596 personas con FM encuentra que el 26,7% asocia el comienzo de su trastorno con una enfermedad aguda y el 43% considera que las infecciones

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

empeoran su sintomatología. (Bennett R, 2007). La mayoría de las personas encuestadas eran de los Estados Unidos con al menos uno de los participantes de cada uno de los 50 estados. Eran mujeres caucásicas predominantemente de mediana edad, la mayoría de las cuales tenían síntomas de FM de duración ≥ 4 años. Los problemas más comunes fueron la rigidez matutina, fatiga, sueño no reparador, el dolor, alteraciones de la concentración y de la memoria. Como posibles factores de riesgo incluyen: estrés emocional, cambios de clima, el insomnio, y la actividad extenuante además de los procesos infecciosos.

Hay datos que sugieren un aumento de la prevalencia de la FM en pacientes con enfermedad de Lyme así como en infecciones virales, incluido el VIH, HTLV-1, la hepatitis B y hepatitis C (Cruz BA, 2006).

Hasta el 8% de los pacientes con Enfermedad de Lyme presentan FM asociada; y si se realiza el estudio observacional durante 3,5 años más, hasta el 5% (15) de todos los pacientes sufrirán síntomas de FM. De los 15 pacientes, 9 desarrollaron dolor musculoesquelético generalizado, puntos dolorosos, disestesias, dificultades de memoria y fatiga debilitante. Por estos datos se considera que la enfermedad de Lyme puede presentar una estrecha relación o incluso provocar FM, pero los antibióticos no parecen ser eficaces en el tratamiento de la FM (Dinerman H, 1992).

Respecto a la asociación de pacientes con VIH y la aparición de FM también se observan datos concluyentes. En un estudio con 75 pacientes con infección por VIH, la FM está presente en 13 pacientes (17%) (Márquez, J, 2004).

Distintos datos sugieren que también existe una asociación entre la FM y la infección activa por virus Hepatitis C (VHC) en pacientes con FM. Pacientes portadores del virus de la hepatitis B presentan en mayor frecuencia síntomas de FM respecto a la presencia de dichos síntomas en el grupo control (Adak B, 2005). (Rivera, J, 1997), (Buskila D, 2009).

6.3. Neurotransmisores

Alteraciones en los neurotransmisores. Uno de los datos más importantes de estos estudios, ha sido el incremento de la sustancia P en el LCR que favorece la transmisión de los

estímulos dolorosos porque facilita la estimulación de las vías dolorosas por otros neurotransmisores. La elevación de la sustancia P es de 2 a 3 veces mayor en el LCR en pacientes con FM (Tovar MA, 2005). Los niveles altos de este neurotransmisor aumentan la sensibilidad de los nervios al dolor. Los niveles altos en la médula espinal hacen que un estímulo normal se pueda percibir como nocicepción exagerada.

Existen también alteraciones en la concentración de precursores o metabolitos de sustancias como la serotonina, la noradrenalina, la encefalina y el ácido gammaminobutírico. La anormalidad bioquímica más ampliamente conocida asociada con la FM tiene que ver con niveles anormalmente bajos de serotonina (Stahl SM, 2009). Se cree que los niveles bajos de serotonina en las plaquetas son la causa de los niveles séricos bajos. Hay estudios que demuestran que los niveles séricos bajos de serotonina se correlacionan con síntomas dolorosos. A nivel del SNC también hay bajos niveles de serotonina y se cree que es debido a niveles bajos de triptófano y de ácido 5-Hidroxitriptófano (un subproducto metabólico) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Starusta, 1992).

Se han encontrado resultados que podrían relacionar la agresividad e irritabilidad de estos pacientes con la combinación de elevación de testosterona en plasma y una disminución de la actividad serotoninérgica reflejada en una hipofunción de la MAO plaquetaria. (Prochazka H, 2003).

6.4. Microtraumatismo musculares

También se ha sugerido la posibilidad que **microtraumatismos musculares** puedan producir la FM, de la misma manera que la ruptura de implantes mamarios de silicona en mujeres se ha relacionado con la aparición de FM (Lez JC, 2003). No queda claro la relación que hay en mujeres con implantes y la aparición de enfermedades de tejido conectivo como la FM (Fryzek JP, 2007).

Estudios hechos mediante biopsia muscular en individuos con FM han mostrado al compararlos con sujetos normales que el contenido de colágeno intramuscular es más bajo en los pacientes con FM lo que podría favorecer microlesiones del músculo y cambios en el

metabolismo músculo-esquelético posiblemente generados por disminución del flujo sanguíneo (Gronemann SR, 2004).

Se conoce también la presencia en pacientes con FM de fibras ragged-re, rubber band, fibras apolilladas, y degeneración de las fascias con expansión de la zona aponeurótica que envuelve músculos, tendones y articulaciones. Se cree que las retracciones de las fascias explicarían el dolor y que su irradiación es debida al compromiso de las células y la matriz constituyentes de este tejido (fibroblastos, mastocitos, macrófagos, colágeno, elastina, líquido intersticial, componentes de la microvascularización, etc.), razón por la cual las estrategias que mejoran la perfusión vascular a nivel muscular como el ejercicio físico, alivian la intensidad del dolor (Katz DL, 2007).

Además se han descrito en pacientes con FM alteraciones ultraestructurales del músculo, que consisten en un aumento en la fragmentación del ADN y cambios en el número y tamaño de las mitocondrias (Sport H, 2004).

6.5. Antecedentes traumáticos

Antecedentes de **situaciones traumáticas** en la infancia (maltrato, separación de padres, alcoholismo en progenitores), pueden ser predisponentes para padecer FM al igual que situaciones estresantes en la vida adulta (accidentes de coche, cirugía mayor...). Se han estudiado también la influencia de factores externos, tales como el estrés psicosocial y lesiones físicas. Existe una relación estrecha entre el dolor y el estrés pero no se ha identificado una causalidad directa. No se ha encontrado una relación específica entre los abusos sexuales y el riesgo de desarrollar FM (Arnold LM, 2010).

No sólo son relevantes en el desarrollo de la FM los antecedentes traumáticos en la infancia. En la vida adulta los determinados sujetos que sufren abusos y maltratos desarrollan con posterioridad FM (Arnold LM, 2010).

Empleos con baja satisfacción y los que en ellos se sufre algún tipo de trauma físico prolongado favorecen la aparición de dolor difuso en los trabajadores. El trabajo monótono y

el bajo apoyo social resultaron ser los más fuertes predictores para desarrollar FM, independientes de la aparición de los síntomas. (Harkness EF, 2004).

El efecto del trauma físico agudo ha sido menos claro. Los estudios no son concluyentes, algunos obtienen resultados de un alto desarrollo de FM tras trauma físico agudo (Buskila D, 1997), pero otros obtienen lo contrario (Tishler M, 2006). Más adelante se profundizará en la asociación antecedentes traumáticos-FM (en el capítulo Fibromialgia y Trastornos mentales).

6.6. Alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal

Hay autores que opinan que las alteraciones **del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA)** son consecuencia, y no causa de la enfermedad. La sintomatología de la FM es muy similar a la presentada por pacientes con déficit de hormona de crecimiento (Cuatrecasas G, 2009). Melzack sugiere que la hormona liberadora de corticotropina, el cortisol, las catecolaminas, el sistema inmune y los opioides endógenos juegan un papel importante en el afrontamiento del estrés y en la nocicepción (Melzack R, 1999).

Al parecer el estrés agudo produce analgesia pero el estrés crónico produce un efecto contrario aunque ambos están mediados por la CRH. Es preciso recordar que los síntomas crónicos de la FM representan un estrés intenso para el paciente y pueden incrementar la respuesta alterada del eje HPA intensificando, a su vez, la sintomatología dolorosa (Van Houdenhove B, 2004).

6.6.1. Cortisol y hormonas relacionadas

La **alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA)**, podría ser el origen etiopatogénico de la enfermedad y uno de los trastornos endocrinos existentes en estos pacientes. Existen datos sugerentes de una disregulación en dicho eje, tales como una hiperrespuesta de liberación de ACTH tras la administración de CRH, una hipocortisolemia plasmática basal, y una alteración en el feedback inhibitorio glucocorticoideo de la hipófisis (Gripe E.N, 1998).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

El 35% de los pacientes con FM en un estudio, tratados con dexametasona, no son capaces de suprimir los niveles de cortisol en plasma, en comparación con sólo el 5 % de los pacientes con artritis reumatoide (AR) (McCain, 1989). Por otro lado, se han encontrado asociaciones entre los niveles de dolor y el nivel de cortisol presente una hora después de despertar. Al contrario, no se han encontrado asociaciones entre el nivel de cortisol y la fatiga o el estrés (Bradley LA, 2010).

6.6.2. Hormona del crecimiento

La Hormona del crecimiento (GH) en suero, los andrógenos y los niveles urinarios de cortisol de 24 horas de los pacientes con FM tienden a estar en la parte inferior del rango normal, mientras que los niveles séricos de las hormonas tiroideas, las hormonas sexuales femeninas, la prolactina, y la melatonina son normales. Con excepción de la GH estas conclusiones se basan en estudios realizados en muestras pequeñas. Hay estudios en los cuales la prueba de supresión con dexametasona y la estimulación con ACTH muestran resultados normales, mientras que los pacientes muestran una marcada hipersecreción de ACTH en respuesta a factores de estrés agudo severo, tal vez indicativo de hiposecreción crónica de CRH. Este hallazgo y la capacidad de respuesta ligeramente alterada de la hormona del crecimiento, hormona tiroidea, y la prolactina en las pruebas de estimulación farmacológica sugieren un origen central y no periférica de las desviaciones endocrinas. (Geenen R, 2002).

La GH se produce y almacena en la hipófisis, es liberada por acción de su hormona liberadora y su producción es inhibida por la somatostatina. En pacientes con FM se ha encontrado aumento de los niveles de somatostatina lo que sugiere que no se libera en forma adecuada la GH y, por lo tanto se alteran los mecanismos de reparación celular y, específicamente, de reparación muscular (Márquez-López A, 2009). Se hace evidente que para que se libere GH los niveles de su hormona liberadora deben superar los de la somatostatina.

Algunos experimentos han demostrado que los pacientes de FM tienen niveles elevados de somatostatina (Alonso-Ruiz A, 2006).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

La GH se libera en la fase 4 del sueño (fase delta), fase que se encuentra alterada en los pacientes con FM en quienes se observa intrusión de ondas alfa. Se ha observado disminución de los síntomas dolorosos con la administración de GH que es bien tolerada. Pero solo en el 30% de los pacientes con FM se ha encontrado disminución de la GH (Cuatrecasas G, 2009).

6.6.3. Otras hormonas

Los niveles de hormonas tiroideas, estrógenos, progesterona, melatonina y prolactina permanecen normales (Pizzutti G).

Este tema será tratado con mayor profundidad más adelante (en el capítulo Fibromialgia y HPA).

6.7. Sistema nervioso autónomo

Existen **disfunciones del sistema nerviosos autónomo** (alteración de la frecuencia cardíaca, trastornos del ritmo intestinal, sudoración...) que se han investigado como posibles causas, aunque una vez más también se tiene en cuenta que podrían ser consecuencias de la enfermedad. Dentro de estas alteraciones predominan la disminución de la vasoconstricción de la microcirculación y la hipotensión ortostática. En un estudio realizado en pacientes con FM muestra que existe una respuesta vasoconstrictora mitigada al frío, y una disminución de la microcirculación atenuada tras la estimulación auditiva (Vaeroy H, 1989).

En la prueba de la mesa basculante, el 30% de los pacientes con FM presentan una caída anormal de la presión frente al 0% de los sanos. Y además todos los pacientes con FM que toleran más de diez minutos la mesa basculante (18 de los 20 del estudio), presentan empeoramiento de sus síntomas dolorosos, mientras que los sanos están asintomáticos (Bou-Holigah I, 1997).

La dificultad para mantener la presión puede contribuir directamente en la aparición de síntomas como la fatiga y los mareos y también puede alterar la respuesta fisiológica al estrés (Bradley LA, 2010). Los pacientes con FM tienen disminuida la variabilidad del ritmo cardíaco debido a un mayor predominio nocturno de las oscilaciones de la banda de baja

frecuencia en consonancia con una modulación simpática exagerada del nodo sinusal. Esta cronobiología anormal podría explicar las alteraciones del sueño y la fatiga que se producen en este síndrome. El análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco puede ser una prueba útil para identificar pacientes con FM que tienen disautonomía (Martínez-Lavín, 1998).

Esta variabilidad en otro estudio es significativamente menor en las mujeres con FM en comparación con la alteración de la variabilidad en hombres con FM. En las mujeres y hombres sanos no hay diferencias respecto a la variabilidad del ritmo cardíaco. (Stein PK, 2004).

Hay pocos datos que apoyen la teoría de una alteración a nivel espinal o en los nervios periféricos. Sin embargo hay estudios que sugieren la participación de una inflamación neurogénica en la etiología de la FM. Existen evidencias de cambios en la morfología de las células de Schwann en la piel y alteración en el flujo sanguíneo de los músculos de los pacientes de FM (Maletic V, 2009).

6.8. Sueño

A nivel de la microestructura del sueño en pacientes con FM destaca la presencia de actividad alfa-delta, intrusiones K-alfa periódicas, disminución del número de spindles y un patrón cíclico alternante de arousal y actividad de baja frecuencia en el EEG (Roizenblatt S, 2001), (Rizzi M, 2004), (MacFarlane JG, 1996), (Jennum P, 1993), (Branco J, 1994), (Landis CA, 2004).

Los avances en la aplicación digital de modelos matemáticos en el análisis de señales electrofisiológicas está generando la posibilidad de disponer de otras medidas fisiológicas que pueden ayudar a caracterizar aún mejor el sueño y la fisiopatología de las personas con FM. Los últimos estudios confirman datos de estudios anteriores relacionados con la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la FM, que reflejan una reactividad anormal del sistema nervioso autónomo durante el sueño en estos pacientes. (Chervin RD, 2009), (Martínez-Lavín M, 1998), (Kooh M, 2003)

Los estudios con Polisomnografía (PSG) han permitido conocer la relación existente

entre la FM y otras patologías asociadas al sueño, como el Síndrome de piernas inquietas (Viola-Saltzman M, 2010), (Stehlik R, 2009), el Síndrome de movimientos periódicos de las piernas (MacFarlane JG, 1996), y diferentes trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como el Síndrome de apnea del sueño (May KP, 1993). La alta prevalencia de estos trastornos en la FM podría contribuir al desarrollo y agravamiento de los síntomas e incluso ser la causa primaria de la FM (Viola-Saltzman M, 2010), (Gold AR, 2004). Por las implicaciones clínicas y terapéuticas que supone la presencia de estos trastornos en la FM, algunos autores han recomendado incluir el estudio PSG como una parte más de la evaluación clínica de este síndrome (May KP, 1993), (Finestone DH, 1991).

Los **hallazgos polisomnográficos** durante el sueño en estos pacientes con FM incluyen un ritmo de frecuencia alfa denominado “sueño alfa-delta anómalo”, que también se observa en los controles normales cuando se les priva de la etapa 4 del sueño. La arquitectura del sueño se ve alterada en los pacientes con FM con un aumento en la etapa 1, una reducción en el sueño de ondas delta, y un aumento del número de despertares. Antes de prescribir compuestos farmacológicos destinados a modificar el sueño, es imprescindible el control adecuado del dolor y los hábitos de sueño (Harding SM, 1998).

Las ondas delta-alfa (asociadas al sueño interrumpido y no reparador) se observan con frecuencia y se asocian con la falta de energía y fatiga. Estas ondas se asocian con la reducción de la producción de GH y de IGF-1. Estas sustancias están relacionadas con la reparación de los microtraumas musculares, por lo que no se cicatriza bien, y se altera la transmisión del dolor, manteniendo así la fatiga y las alteraciones del músculo (Harding SM, 1998).

Los patrones de sueño alfa-delta en los pacientes con FM pueden estar presente en otros síndromes como en el Síndrome de fatiga crónica (SFC) (Manu P, 1994), e incluso en controles sanos (Moldofsky H, 2008), (Chervin RD, 2009), lo que pone en cuestión el valor del sueño alfa-delta como un biomarcador específico en la FM.

Los distintos hallazgos PSG del sueño así como los trastornos de sueño que acompañan a la FM se relacionan con un estado de hiperarousal previo al sueño que llevaría a su fragmentación y a la sensación de fatiga diurna (Moldofsky H, 2008), (Moldofsky H, 2010).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Se conoce que los acontecimientos estresantes pueden inducir un hiperarousal fisiológico manifestado como sueño alfa-delta u otros, que interfieren en la función restauradora del sueño llevando a la sensibilización del sistema nociceptivo y a una merma de otros recursos somáticos y psicológicos del sujeto, lo que a su vez limitaría el afrontamiento del estrés y lo intensificaría aún más, generando una especie de círculo vicioso (Roizenblatt S, 2001), (Dahlgren A, 2009), (Hamilton NA, 2008), (Russell IJ, 2009), (Lineberger MD, 2007).

A pesar de que no existe aún un modelo explicativo definitivo de la FM los trastornos del sueño aparecen como un factor determinante en algunos de los modelos de orientación biopsicosocial más relevantes que tratan de explicar este síndrome (Yunnus MB, 2008), (Russell IJ, 2009).

El **desequilibrio en los niveles de citocinas plasmáticas** en la FM también se asocia con una mayor sensibilidad al dolor, fatiga, depresión y sueño poco reparador (Wallace DJ, 2001), (Togo F, 2009). Se han identificado mecanismos de autoinmunidad que relacionan el sueño con la FM (Nishikai M, 2001) y se ha sugerido que una base genética puede estar condicionando tanto el desarrollo de FM como de los trastornos de sueño asociados a este síndrome (Roizenblatt S, 2011), (Spitzer AR, 2010).

La mala calidad de sueño en la FM interacciona de forma compleja con variables como el estado emocional. La presencia de malestar emocional puede alterar el sueño pero también un sueño de mala calidad se sigue de peor estado de ánimo y puede impedir la recuperación emocional ante experiencias de estrés (Hamilton NA, 2007), (Hamilton NA, 2008), (Miró E, 2011). Influyen otros factores como la tendencia a la catastrofización y la excesiva atención al dolor, que pueden modificar la percepción del dolor pero apenas se ha investigado en relación con el sueño en la FM (Theadom A, 2008), (Affleck G, 1996). Un estudio publicado recientemente sugiere que estos patrones de pensamiento se agravan por la coexistencia de trastornos crónicos de dolor y sueño lo que llevaría a una mayor vulnerabilidad psicológica (MacDonald S, 2010).

Otras **alteraciones en el sueño** de los pacientes con FM además del sueño no reparador, y de la mala calidad del mismo, son el insomnio y el despertar precoz. La calidad

del sueño es significativamente peor en los pacientes que en los controles, y además los síntomas dolorosos empeoran tras de la falta de sueño (Roizenblatt S, 2001).

En la extensa revisión realizada por Prados (Prados G, 2010) se observa que participan múltiples factores en la fisiopatología y forma de manifestación de la FM y que eso implica la necesidad de definir este síndrome desde el modelo biopsicosocial, para que se puedan explicar las complejas relaciones existentes entre la alteración del sueño, las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias, y los factores psicológicos. La PSG y el avance tecnológico en el análisis cuantitativo de señales electrofisiológicas continúa siendo una interesante medida de evaluación objetiva del sueño, sensible a las mejoras terapéuticas y una herramienta de investigación que sigue aportando luz en la comprensión de este síndrome.

También el abordaje terapéutico de los trastornos del sueño en la FM debe responder a la compleja interacción de factores que participan en su fisiopatología. La investigación futura debería analizar los efectos beneficiosos de la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio aeróbico sobre el sueño de las personas que padecen FM, y determinar el alcance que esta mejora pueda tener en otros síntomas presentes en este síndrome (Prados G, 2010).

6.9. Inmunitario-inflamatorio

Se baraja la posibilidad de que la FM sea un proceso **inflamatorio o inmunitario** ya que se encuentran grandes concentraciones de citocinas, receptores solubles, péptidos proinflamatorios, reactantes de fase aguda, y anticuerpos en estos pacientes. También existen altas concentraciones de anticuerpos para gangliósidos y fosfolípidos (Álvarez M.O, 2003).

Como se ha explicado anteriormente existen cambios en el SNC y en el tejido periférico que interfieren en la percepción del dolor. A esto se suma una activación glial, quizá por citoquinas y aminoácidos excitativos, que juega un importante papel en el comienzo y la perpetuación de este estado de sensibilidad. Un agente desconocido hasta el momento, altera el sistema inmunitario e incrementa la liberación de citoquinas por las células T, especialmente la interleuquina 2 (Skowera A, 2004). Se suma además una activación glial, quizá por citoquinas y aminoácidos excitativos, importante en el comienzo y perpetuación de este estado de sensibilidad (Tovar MA, 2005).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

En algunos pacientes se ha observado un menor número y un descenso en la actividad de los linfocitos natural killer, acompañado de un aumento de las células CD38 y CD26 (marcadores de activación celular) y una disminución del número de las CD8, que son células supresoras. La producción de anticuerpos está incrementada (anti serotonina, antipolímero) lo que favorece la aparición de complejos inmunes circulantes (Skowera A, 2004).

6.10. Alteración procesamiento del dolor

Los datos más recientes apuntan hacia una alteración de los **mecanismos de procesamiento del dolor** a través de un desequilibrio en los neuromoduladores del sistema nervioso central. Los pacientes tienen un umbral más bajo al dolor y se necesitan estímulos de menor intensidad para provocarles dolor. Podría existir una amplificación central de la percepción del dolor, es decir una mayor sensibilidad a los estímulos que normalmente no son dolorosos (alodinia). Además estos pacientes presentan hiperalgesia y por lo tanto muestran una mayor respuesta a los estímulos dolorosos (Arnold LM, 2011).

El dolor en estos pacientes depende de impulsos nociceptivos periféricos y de un procesamiento central anormal del dolor. La sensibilización de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal es la responsable de un procesamiento aumentado del dolor de las señales nociceptivas provenientes de la periferia (Tovar MA, 2005).

6.11. Neuroimagen

Estudios realizados con **neuroimagen** han encontrado que existe una disminución de flujo sanguíneo cerebral en áreas frontales y dorsolaterales de ambos hemisferios, en el tálamo, en la cabeza del núcleo caudado, en el tegmento pontino inferior, en el córtex parietal superior y en el gyrus rectalis (imágenes de SPECT y PET). La respuesta anormal al dolor en la FM se han documentado con neuroimagen mediante el uso de Resonancia magnética funcional (fMRI) y se observa un aumento de flujo sanguíneo en las zonas activadas por estímulos dolorosos. Gracely muestra que la presión dolorosa produce un aumento de flujo sanguíneo cerebral en áreas comunes en los pacientes con FM y en los controles. Pero en los pacientes con FM el umbral del dolor es muchos más bajo y el flujo aumento con estímulos menores. Además presiones que no causan dolor en los controles, en los pacientes con FM

aumentan el flujo sanguíneos en diferentes zonas. Estos datos apoyan la hipótesis de que la FM se caracteriza por un aumento del procesamiento del dolor a nivel cortical o subcortical (Gracely RH, 2002).

Una revisión exhaustiva acerca de la neuroimagen en los trastornos somatomorfos refleja un aumento de actividad en las regiones límbicas en respuesta a estímulos dolorosos y una disminución generalizada de la densidad de la materia gris en estos trastornos en comparación con controles. Consideraciones metodológicas del estudio restringen la interpretación de estos hallazgos (Browning M, 2011).

Utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET), se ha observado una disminución de los receptores opioides en pacientes con FM (Harris RE, 2007)

6.12. Alteraciones vasculares

Se ha observado la existencia de alteraciones en la microvascularización muscular además de una disminución del número de capilares por cm², de los niveles de enzimas oxidativas y de la somatomedina C, que darían lugar a trastornos isquémicos musculares que podrían ser las responsables de la sintomatología dolorosa. (Katz DL, 2007).

6.13. Estrés oxidativo

Estudios recientes dirigen su atención hacia la posibilidad de que el **estrés oxidativo** pueda tener un papel en la patofisiología de la FM. Sin embargo todavía no está claro si el estrés oxidativo es la causa o el efecto de las anomalías documentadas en la FM. Las investigaciones sugieren un aumento del estrés oxidativo y de la actividad del óxido nítrico en los pacientes con FM pero la respuesta clínica a los agentes antioxidantes como la vitamina E y los ácidos omega es muy pobre (Ozgocmen, 2006).

Se ha observado en los pacientes con FM una disminución en las células mononucleares de los niveles de la coenzima Q10 (coenzima que cumple funciones de transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y posee un marcado efecto antioxidante) (Cordero MD, 2009).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Los autores sugieren que al recuperar los niveles de la coenzima se podrían aliviar los síntomas dolorosos por lo que podría considerarse que terapias antioxidantes serían beneficiosas para mejorar el rendimiento mitocondrial. La disfunción mitocondrial abre un gran campo en la investigación terapéutica, pudiéndose considerar eficaz a nivel clínico la utilización de terapias con antioxidantes y fármacos relacionados con la biogénesis mitocondria. (Cordero MD, 2010).

6.14. Sistema reproductivo

Los niveles de estradiol, progesterona, FSH y LH en mujeres premenopáusicas con FM no presentan diferencias respecto a las mujeres sanas, pero la mayoría de las mujeres desarrollan FM en la época peri-menopáusica, considerando estos casos que la alteración de los estrógenos contribuye al descenso de sensibilidad al CRH y al incremento de riesgo de padecer la enfermedad. Niveles bajos de andrógenos podrían actuar como factor de riesgo para la FM (Arnold LM, 2010).

Quedan muchos datos sin conocer en la etiología de esta enfermedad. Continuamente aparecen nuevos dato publicados, como por ejemplo que existe un aumento del factor neurotrófico cerebral (BDNF) (Haas L, 2010), o que los niveles de ferritina sérica (Ortancil O, 2010), magnesio y zinc se encuentran significativamente disminuidos en estos pacientes. Se relacionan los niveles de zinc con el número de puntos sensibles, y los niveles de magnesio con la presencia de fatiga (Sendur OF ,2008).

Tanto la **etiología como la fisiopatología de la FM es desconocida**, implicándose hasta la actualidad multitud de factores tales como trastornos del sueño (aparición de ondas alfa en fase No REM), alteraciones musculares (hipoxia muscular y disminución de los fosfatos de alta energía), psiquiátricos (depresión, estrés), inmunológicos (presencia de inmuno-complejos), causas endocrinológicas (hipofunción adrenal) y disfunción neurohormonal (descenso de serotonina sanguínea, elevación de sustancia P en líquido cefalorraquídeo).

La **interrelación de la mayoría de estos factores** provoca por una parte que sea difícil establecer relaciones de causalidad y por otra que multitud de autores intenten encajar todas ellas como un rompecabezas. La clave podría encontrarse en la interacción entre un mecanismo periférico (inmunológico y hormonal) y las influencias centrales que puedan haber iniciado o perpetuado el dolor en individuos predispuestos.

7. Comorbilidad

7.1. Psicopatología comórbida.

Los síntomas psicopatológicos son llamativos tanto en el origen como en el curso de la enfermedad. Los trastornos afectivos o de ansiedad son los más frecuentes (35-62%) (Arnold LM, 2011).

El TDM se asocia en un 58-86% de los pacientes con FM a lo largo de toda su vida (Arnold LM, 2011), frente al 12% del grupo control. La presencia de cualquier trastorno del espectro de la ansiedad es de un 63,8%, frente al 16% del grupo control. Entre ellos el Trastorno obsesivo compulsivo se encuentra en un 6,5% de los pacientes, el Trastorno de pánico en un 28,7%, la Fobia social en un 21%, la Fobia específica en un 17%, y la Agorafobia sin trastorno de pánico en un 0,9%. (Martinez JE, 1995), (Arnold LM, 2010).

El TEPT se asocia a la FM en un 21,3%, y el Trastorno bipolar en un 11%, (Arnold LM, 2010).

Se ha intentado describir la personalidad característica de estos pacientes pero los estudios no son concluyentes.

Hasta en un 63,8% de los pacientes existen alteraciones de la personalidad en un 63,8% de las pacientes, frente a un 8% del grupo control (Martinez JE, 1995). Se encuentran puntuaciones altas en Evitación del riesgo y puntuaciones bajas en Búsqueda de novedades (Buskila D, 2004).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Todavía no hay datos concluyentes acerca de la comorbilidad de Trastornos mentales y Fibromialgia, y muchos de los que hay son contradictorios, por lo que las futuras investigaciones serán de gran importancia. Este tema se amplía en el capítulo correspondiente a “Fibromialgia y Trastornos mentales”, y profundizar sobre estos aspectos es uno de los principales objetivos de esta investigación.

7.2. Comorbilidad somática

Diversas patologías somáticas frecuentemente se presentan asociadas a la FM, como el Síndrome del intestino irritable, la cefalea tensional, la cistitis intersticial, el Síndrome de vejiga dolorosa, la prostatitis crónica, el desorden temporomandibular, el dolor crónico de pelvis y la vulvodinia (Arnold LM, 2011). En general los pacientes con FM presentan más quejas médicas inespecíficas e inexplicables.

Otras patologías frecuentes comórbidas son: hipertensión, alergia, asma, síntomas gastrointestinales y pulmonares, patología tiroidea, fracturas, cáncer, alteraciones genitourinarias, y trastornos de la vejiga. También es más frecuente la obesidad (Arnold LM, 2010).

8. Consenso sobre el tratamiento

El tratamiento de la FM es básicamente sintomático, dirigido a paliar los síntomas y a mejorar la calidad de vida del paciente. En la mayoría de los casos este tratamiento puede ser instaurado por el médico de atención primaria, derivando al especialista los casos que no responden a las técnicas básicas de manejo, o cuando exista una patología concomitante, siendo necesario e incluso beneficioso en estos casos el tratamiento multidisciplinar en el que participarán reumatólogos, psicólogos, psiquiatras, fisioterapeutas y en ocasiones unidades del dolor.

García-Campayo y un grupo de expertos han redactado recientemente un documento de consenso interdisciplinar respecto al tratamiento de la FM. (García Campayo J, 2010).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Este grupo de expertos ha utilizado la clasificación que para ellos mejor se adapta a la práctica clínica, que es la propuesta por Giesecke. Esta clasificación divide a los pacientes en tres grupos distintos, en función de su valoración según tres aspectos clave: la hiperalgesia, la depresión/ansiedad y el catastrofismo. En el grupo 1 existen valores moderados de depresión y ansiedad y valores moderados de catastrofismo y control del dolor. Existe baja hiperalgesia/sensibilidad al dolor. En el grupo 2 existen valores elevados en depresión y ansiedad y valores más elevados de catastrofismo y más bajos de control percibido sobre el dolor. Presentan valores más altos de hiperalgesia. Y en el grupo 3, hay niveles normales de depresión y ansiedad, muy bajos niveles de catastrofismo, y el mayor control percibido sobre el dolor (Giesecke T, 2003)

Las recomendaciones generales consisten en **re-educar a los pacientes** e informarles para que se hagan corresponsables del tratamiento, y fomentar la **realización de ejercicio físico aeróbico**, con fortalecimiento muscular y estiramientos. No recomiendan el uso de analgésicos. Los AINEs y el paracetamol no son eficaces ni para los expertos ni para el paciente, y estos fármacos acostumbran erróneamente a ser el primer paso terapéutico. Los opiáceos mayores tampoco han demostrado ser eficaces. El tramadol en ensayos clínicos con bajo nivel de evidencia, y la amitriptilina en dosis bajas, presentan algún efecto analgésico. La pregabalina es el fármaco más utilizado y se ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos. Ha sido el primer fármaco aprobado por la FDA para esta indicación. Es común también en todos los subgrupos el uso de antidepresivos ya sean ISRS, duales, IRSN o amitriptilina en dosis antidepresivas. Recientemente la FDA ha aprobado dos fármacos nuevos, duloxetina y milnacipram. Estos IRNS parecen tener más eficacia sobre el dolor que los ISRS utilizados actualmente (García Campayo J, 2010).

A nivel más específico, el tratamiento del subgrupo 1 debe centrarse en los síntomas más frecuentes como son la ansiedad y la depresión. En el subgrupo 2 la psicoterapia es imprescindible para tratar el catastrofismo. Y en el subgrupo 3 lo importante es potenciar el ejercicio físico individualizado. En este último grupo es donde se encuentran mejores respuestas a las pautas indicadas (García Campayo J, 2010).

8. 1 Tratamiento farmacológico

Existe una realidad neuroanatómica común entre la depresión y el dolor. Además existe una realidad neuroquímica y una realidad clínica de la comorbilidad: la depresión exagera la vivencia del dolor, y el dolor exagera la vivencia de la depresión. Esto apoya la utilización del mismo tipo de tratamiento farmacológico para ambas entidades. Pero a pesar de esto la capacidad analgésica de los antidepresivos en el dolor reumático, aún no está respaldada de manera sólida. Se han realizado muchos ensayos clínicos, la mayoría con tricíclicos o con ISRS. Todavía hay pocos con los inhibidores duales de la recaptación, y los resultados que existen son contradictorios. Sí existe una fuerte evidencia de la utilización terapéutica de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor de la FM, pero en el caso de los ISRS, o de los inhibidores duales (venlafaxina, duloxetina), la evidencia es moderada o incluso limitada e incongruente (Rivera J, 2006).

No hay indicación concreta aceptada para el uso de antidepresivos para el tratamiento del dolor. El dolor crónico se acompaña de depresión. Y la depresión con dolor. La depresión complica el manejo del dolor y se asocia con peores resultados terapéuticos, y en los pacientes con dolor la depresión se asocia con más quejas somáticas, con un aumento de la intensidad y duración del dolor, así como con un peor pronóstico. Existen marcadores comunes a ambas enfermedades y ciertos neurotransmisores están implicados tanto en el dolor como en la depresión (serotonina, noradrenalina, sustancia P, entre otras) (Elorza J., 2004).

Son necesarios estudios con tricíclicos a dosis antidepresivas, midiendo las concentraciones en suero. Es preciso también determinar el rango específico de dosis tanto de los nuevos antidepresivos (ISRS, venlafaxina, nefazodona, mirtazapina...), como de los antiguos (trazodona) (Arnold LM, 2000).

En un estudio acerca del uso de antidepresivos en el dolor reumatológico, se concluyó que: el uso de antidepresivos mejora el dolor de los pacientes con FM; y los tricíclicos mejoran el dolor, los trastornos del sueño, y la fatiga en los pacientes con síndrome de FM, pero no el número de puntos dolorosos; y que los antidepresivos disminuyen la intensidad del dolor en los pacientes con lumbalgia crónica, si bien no mejoran su limitación funcional (Alonso-Ruiz A, 2006).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Los antidepresivos tienen capacidad analgésica independiente de su efecto antidepresivo y este efecto analgésico es superior con los ISRS (Alonso-Ruiz A, 2006).

Los IMAO no han demostrado ser eficaces en la FM. El uso de antidepresivos conlleva una disminución de la necesidad de analgésicos, y además conllevan una capacidad analgésica propia. El hecho de que haya evidencias de una implicación de 5HT y NA tanto en el dolor como en la depresión, ha desarrollado la hipótesis de que la mejoría en el componente emocional del dolor estaría en el fondo del alivio del dolor por los antidepresivos. Pero esto no es cierto en todos los casos, ya que algunos estudios han demostrado que los antidepresivos pueden inducir analgesia en ausencia de cualquier deterioro afectivo-emocional (Micó J.A, 2004).

1. Antidepresivos tricíclicos: bloquean la recaptación de 5HT, y de NA. También bloquean la recaptación de DA, bloquean competitivamente los receptores NMDA, y los canales de Na y Ca asociados. La amitriptilina potencia la función de los canales de K (que están disminuidos).

El efecto de estos fármacos sobre los síntomas de la FM es moderado. Se ha observado mejoría en el sueño, en la percepción del control del dolor, en la fatiga, etc. En los estudios se han utilizado dosis muy bajas y se recomienda usarlos por la noche. Suelen presentar problemas de tolerancia por sus efectos anticolinérgicos, antiadrenérgicos, antihistamínicos, etc. (Arnold LM, 2010).

A corto plazo producen mejoría significativa en el 30% de los pacientes, a dosis subdepresivas (disminución dolor, mejoría calidad sueño, aumenta sensación bienestar, disminuye fatiga). Algunos estudios indican que no existe diferencia entre amitriptilina y nortriptilina. La mejoría suele ser transitoria.

Entre los más utilizados se encuentra la amitriptilina, que se usa a dosis más bajas que las utilizadas en el tratamiento de la depresión (dosis recomendadas de 25 mg. /día, preferible nocturna) y con una aparición del efecto terapéutico más rápida (Goldenberg DL, 1986).

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

Con dosis de 25 mg/día de amitriptilina se ha demostrado una disminución significativa frente al placebo en el dolor, sueño, fatiga, y ha mejorado la impresión general del paciente y del investigador. Este beneficio se obtiene a las 6-8 semanas de tratamiento. A dosis más altas, o semanas más tarde, no se obtienen beneficios significativos (Smith HS, 2011).

La combinación más efectiva y más estudiada es la de la *amitriptilina* a la *ciclobenzaprida*, que posee propiedades relajantes musculares, actuando a nivel del metabolismo de la noradrenalina (Tofferi JK, 2004).

Estudios con ciclobenzaprina muestran una mejoría general tres veces más frecuente que con placebo, con mejoría de síntomas individuales, sobre todo en el sueño (Smith HS, 2011).

2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: por si mismos no tienen efecto analgésico y apenas son útiles para el tratamiento del dolor si no hay depresión concomitante, lo cual indica que el efecto noradrenérgico es igual de importante que el serotoninérgico en estos pacientes. El escitalopram no debe ser recomendado para el tratamiento de la FM (Smith HS, 2011).

Una asociación con muy buenos resultados ha sido amitriptilina más fluoxetina que se explica por un posible aumento de los niveles de amitriptilina inducido por el efecto de la fluoxetina sobre el citocromo P450 (Goldenberg D, 1996).

Los resultados de los estudios con ISRS son muy inconsistentes, con disminuciones insignificantes en el dolor con citalopran y paroxetina, y resultados mixtos con fluoxetina. En uno de los últimos estudios con fluoxetina (45[±]25 mg), se obtienen descensos marcados en el dolor, la fatiga y la depresión (Arnold LM, 2010).

También se utiliza el *citalopram* a dosis entre 20 y 40 mg. /día y parece disminuir el dolor después de dos meses de tratamiento aunque este efecto disminuye tras 4 meses de tratamiento (Anderberg UM, 2000).

3. Antidepresivos duales: la venlafaxina, la duloxetina y el minalcipram son más eficaces ya que estimulan doblemente el sistema espinal descendente inhibitorio. Con la venlafaxina se obtienen muy buenos resultados, sobre todo si además existe depresión o ansiedad. Pero también se observan resultados muy negativos con este fármaco, respecto al control del dolor y otros síntomas de la FM (Rivera J, 2006). Los resultados con venlafaxina dependen claramente de la dosis, siendo muy buenos a dosis altas (375 mg/d), y pobres a dosis bajas (75mg /d) (Arnold LM, 2010) (Smith HS, 2011).

La duloxetina ha sido aprobada en el año 2008 por la FDA para el tratamiento de la FM. El efecto analgésico es independiente de su efecto antidepresivo, y se han obtenido mejorías en pacientes con dolor pero sin depresión. Con dosis de 60-120 mg/día ha disminuido el dolor y la fatiga mental, y ha mejorado la percepción general del paciente respecto a su salud. Muy bien tolerado (Arnold LM, 2010).

En un estudio realizado en EEUU con una muestra de 207 pacientes se observa una mejoría significativa en las pacientes que tomaban duloxetina frente al control con placebo en las siguientes medidas: severidad del dolor, número de puntos gatillo y calidad de vida, independientemente del efecto que producía sobre la ansiedad y la depresión. Posteriormente en un segundo ensayo, este fármaco ha continuado mostrando su efectividad para el tratamiento de la fibromialgia (Arnold LM , 2010).

La duloxetina no es efectiva en la fatiga (Smith HS, 2011).

El milnacipran ha presentado resultados positivos en varios estudios a la dosis de 200 mg/día, obteniéndose una disminución en el dolor y una mejoría global sobre todo a nivel de la fatiga y de las alteraciones cognitivas (Arnold LM, 2010). Está aprobado por la FDA para el tratamiento de FM y los resultados son positivos en estudios de hasta seis meses de duración (Smith HS, 2011). No es efectivo en las alteraciones del sueño (Smith HS, 2011).

5. Antiepilépticos: la pregabalina es aprobada por la FDA en el año 2007, y presenta como efectos secundarios más frecuentes los mareos y la somnolencia. Obtiene resultados buenos en la disminución del dolor y en la mejoría de muchos de los síntomas como en el sueño y en la fatiga. La pregabalina obtiene mejores resultados que el placebo, salvo en los

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

síntomas depresivos (Smith HS, 2011). La evaluación global es satisfactoria por parte del paciente. Se usan de 150 mg a 600 mg/día (Arnold LM, 2010).

Con gabapentina se obtienen resultados positivos en el descenso del dolor en el 30% de los pacientes a dosis de 1800 mg/día (Arnold LM, 2010). A pesar de no haber sido aprobada por la FDA se están obteniendo buenos resultados con el dolor, y además con buena tolerancia (Smith HS, 2011).

No se encuentran grandes diferencias entre los tres mejores fármacos (duloxetina, milnacipran, y pregabalina) debido a que los tres obtienen una reducción mínima del dolor en un 30%, y las tasas de abandono por efectos secundarios son similares. Pero hay ligeras diferencias:

- La duloxetina y pregabalina son superiores en el tratamiento del dolor y del sueño.
- La duloxetina es superior en el tratamiento del ánimo depresivo.
- El milnacipran y la pregabalina son superiores en la fatiga.
- Los efectos secundarios como el dolor de cabeza y las náuseas son superiores con la duloxetina y el milnacipran.
- La duloxetina produce más diarrea y la pregabalina más aumento de peso y edema periférico (Smith HS, 2011).

En este último año se ha publicado un estudio realizado en México, acerca del coste y la efectividad del tratamiento en la FM. Los mejores efectos clínicos del tratamiento de la FM se han encontrado con el uso de duloxetina, gabapentina y pregabalina. De entre las 3 alternativas pregabalina alcanza la mayor proporción de pacientes con éxito clínico para el control del dolor (44%) y el mayor impacto en la mejora global de la funcionalidad medida por el FIQ (31%). También entre los tres fármacos pregabalina genera los menores costes asociados. De esta forma, el tratamiento con pregabalina domina de manera absoluta al ofrecer

mejores resultados clínicos con un menor coste. (Arreola H, 2012).

6. Hipnóticos, benzodiacepinas y otros fármacos. En la fibromialgia se usan fármacos muy diversos como hipnóticos (zopiclona y zolpidem), opiáceos, AINES, relajantes musculares, anestésicos locales, toxina botulínica, pramiprexol, capsaicina, antagonistas receptores 5HT₃, calcitonina, corticoides, antagonistas del receptor NMDA, etc. Como se ha comentado anteriormente los AINEs no demuestran eficacia usados en monoterapia en la FM, y con tramadol se publican estudios positivos en la reducción del dolor pero su uso es controvertido por el riesgo de inducir hiperalgesia (Arnold LM, 2010).

Estudios demuestran que tratamientos con Zolpidem en cortos periodos de tiempo (la dosis más utilizada es 10 mg) proporcionan un sueño reparador en estos pacientes aunque no mejoran el dolor (Arnold LM, 2010).

Se ha demostrado la efectividad del alprazolam asociado a ibuprofeno (dosis recomendada 2400 mg. /día), con efecto tras 8 semanas de tratamiento, obteniendo una mejoría clínicamente significativa en un estudio. El resto de estudios con benzodiacepinas no aportan beneficio significativo (Arnold LM, 2010).

La Tizanidina, un relajante agonista alfa 2 adrenérgico del músculo, podría ser utilizado en los pacientes con espasticidad y FM (Smith HS, 2011).

Se ha probado también la efectividad de medicación IV como morfina (0.3 mg. /Kg.), lidocaína (5 mg. /Kg.) y ketamina (0.3 mg. /Kg.), y aunque en ocasiones se consigue una reducción significativa del dolor, el efecto es poco duradero (1-5 días) por lo que en la actualidad no se puede deberían utilizar como terapias a largo plazo (Sorensen J, 1997).

Parece que la melatonina a dosis de 3 mg. /día al acostarse podría disminuir la intensidad del dolor (Citera G, 2000)

El fármaco que más efecto sobre el dolor tiene y a más largo plazo es la ketamina (Sorensen J, 1995). Y también se observa mejoría al administrar hormonas de crecimiento en

pacientes con niveles bajos. La suplementación de las hormonas deficitarias abre un nuevo camino para investigaciones futuras (Geenen R., 2002).

8.2. Otros tratamientos

El ejercicio, la educación y la terapia cognitivo conductual tienen un efecto positivo en la FM, aunque no se usan habitualmente en la práctica clínica.

La evidencia más fuerte se dirige hacia la realización de ejercicios aeróbicos y mixtos que mejoran la sensación global de bienestar, el funcionamiento físico y el dolor (Smith HS, 2011). El ejercicio debe durar de 30 a 60 minutos, iniciándose en un nivel básico e ir subiendo la intensidad. Puede ser caminar, correr, nadar, aeróbic, etc. Se debe realizar 2-3 veces a la semana, durante por lo menos 10 semanas. Disminuye el dolor y mejora la actividad general y el estado de ánimo. Se debe prescribir con cuidado y realizar una buena supervisión para evitar las microroturas musculares que podrían reagudizar la sintomatología. Se les debe recomendar que empiecen por un nivel inferior al que se crean capacitados. El ejercicio físico ha demostrado que contrarresta la vasoconstricción periférica y mejora la depresión, la fatiga, y la calidad del sueño. **El ejercicio físico debe considerarse como un enfoque de primera línea en la FM** (Vierck CJ, 2012)

Un beneficio adicional es la pérdida de peso (Arnold LM, 2010).

La educación en combinación con otros tratamientos también aporta un gran beneficio. Tanto la terapia cognitivo conductual como la terapia de comportamiento muestran resultados positivos en los pacientes. La primera mejora el ánimo depresivo, pero no se obtiene beneficios en el dolor, fatiga o sueño. La segunda disminuye el número de consultas médicas (Smith HS, 2011).

A pesar de los beneficios de la terapia cognitivo conductual, la adherencia de los pacientes es pésima (Arnold LM, 2010). La psicoterapia cognitivo conductual está orientada al cambio de los pensamientos distorsionados que aparecen en la enfermedad. Este tipo de psicoterapia ya ha sido utilizado con éxito en otras entidades clínicas que cursan con dolor crónico aunque en FM no comenzó a utilizarse hasta 1992. Los pacientes pueden lograr una

FIBROMIALGIA. INTRODUCCIÓN

mejora significativa en la percepción del dolor (disminución del dolor en los puntos gatillo) y en su estado de ánimo, aumentando el sentido de control de su vida y su actividad y disminuyendo el tiempo de reposo en cama. Se ha visto que los resultados mejoran cuanto más al inicio de la enfermedad se utilizan estas técnicas y cuando se asocian a técnicas de relajación y ejercicio físico. Los grupos educacionales, la prevención del estrés y la terapia cognitivo conductual son claramente beneficiosas. Un estudio con FM obtiene una clara mejoría en el dolor y en el funcionamiento general en los pacientes que reciben Terapia Cognitivo Conductual (Woolfolk RL, 2012).

Dentro de los tratamientos físicos, se han realizado estudios asociando baños de barro a antidepresivos (trazodona) en los que se observa un aumento de los niveles de cortisol y de beta endorfinas, consiguiendo una disminución del dolor (Bellometti S, 1999). Resulta eficaz la aplicación de masajes consiguiendo una disminución del dolor en los puntos dolorosos y las técnicas de estiramiento, que disminuyen la tensión muscular. Se debe educar al paciente sobre cuáles son las posturas o movimientos más adecuados para realizar las actividades de la vida diaria, para que éstos aprendan a disminuir las posturas que provocan dolor. La balneoterapia ha disminuido el número de puntos dolorosos, manteniéndose estos resultados a los seis meses de seguimiento y demostrando así que puede ser un tratamiento alternativo a los ya existentes (Buskila D, 2001).

La estimulación electroencefalográfica ha conseguido mejorías en el estado de ánimo, en el ritmo sueño-vigilia y en la capacidad mental (Mueller HH, 2001).

La utilización de Terapia con oxígeno hiperbárico (Yildiz S, 2004), consigue una mejoría significativa del dolor y un aumento del umbral del dolor tras 15 sesiones de tratamiento.

FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

En 1945 se publican estudios que afirman que los pacientes con fibrositis padecen alteraciones psicológicas y muestran una conducta hostil y depresiva. En la actualidad se confirma que existe una mayor prevalencia de alteraciones psicológicas en la FM que en otras afecciones reumáticas, presentando una personalidad con mayor vulnerabilidad psicológica y catastrofismo que jugaría un papel importante en el dolor y la depresión (Besteiro J, 2008).

Varias líneas científicas apoyan una relación estrecha entre la fibromialgia y los trastornos psiquiátricos. En la mayoría de las descripciones o teorías sobre la FM se observa una llamativa asociación entre los síntomas somáticos propios de una enfermedad reumatológica y la presencia de enfermedades mentales o rasgos disfuncionales de personalidad que interactúan durante todo la duración de la fibromialgia.

- En los subgrupos definidos por Müller comentados en la Introducción de este trabajo (primer subgrupo con alta sensibilidad al dolor y sin patología psiquiátrica asociada; segundo y tercer subgrupos con depresión asociada a la presencia de FM; y cuarto subgrupo con un trastorno por dolor somatomorfo del tipo de la FM) se muestra la importancia de la presencia de la enfermedad mental en los pacientes con FM. Müller describe a los subgrupos 2 y 3 como pacientes caracterizados por asociar depresión a la FM y al grupo 4 como un grupo donde predomina la falta de recursos psicológicos para hacer frente al síndrome, y esto hace que se cronifique la enfermedad.

En los pacientes con FM suele presentarse asociados **trastornos psiquiátricos** como depresión, ansiedad y **rasgos vulnerables de personalidad**. Estos pacientes presentan características de afectividad negativa más frecuentemente que la población general y los factores psicológicos relacionados con el neuroticismo podrían contribuir a las molestias físicas, aumentando la susceptibilidad de estos pacientes a padecer estas molestias. En la FM está aumentada la atención a estímulos externos y la preocupación por sensaciones dolorosas, manifestando una hipervigilancia generalizada por lo que tienen más dificultades para adaptarse a los estresores percibiendo como estresantes pequeños problemas de la vida diaria (Besteiro J, 2008).

- **Hudson** desarrolla tres hipótesis para explicar la relación entre FM y trastornos afectivos: 1) que la psicopatología es un efecto de la FM, 2) que la FM es un efecto de la psicopatología, y 3) que tanto la FM como la psicopatología tienen la misma anormalidad como causa, aunque de momento desconocida.

Esta tercera hipótesis se amplía al explicar que la FM, el Trastorno afectivo mayor, y otros trastornos médicos y psiquiátricos forman parte de la familia llamada “Trastornos del espectro afectivo” ya que comparten características fisiopatológicas.

La asociación de psicopatología en estos pacientes no es producto de una alteración psíquica secundaria a la presencia de una enfermedad crónica ni tampoco la manifestación somática de una enfermedad psiquiátrica sino que es la ***manifestación sintomática de una anormalidad psiquiátrica per se***. Todos los trastornos de este grupo responden al tratamiento con antidepresivos y contienen muchas de las características descritas para la FM. Dentro de este grupo se incluyen además de la FM, el TDM, el TAG, la migraña, el SII, el SFC, etc. (Hudson JI, 1989).

- **Yunus** acuña la definición de “Espectro de Síndromes disfuncionales” (“spectrum of dysfunctional syndromes”) en el que el término “disfuncional” se refiere a supuestas alteraciones psico-neuroinmune-endocrinas subyacentes (Yunnus MB, 2007).

- Los autores que integran la FM dentro del grupo llamado “Síndrome somáticos funcionales” (SSF) también confirman la mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en este amplio grupo, y en concreto en la FM. Se ha propuesto una patofisiología conjunta próxima al espectro afectivo a consecuencia de la disregulación de la respuesta al estrés en el SNC. Los SSF tienen más trastornos psiquiátricos en el eje I (actual o durante toda la vida) que la población general o clínica, especialmente una alta comorbilidad con Trastornos depresivos, Trastornos por ansiedad y Trastornos somatomorfos. (Caballero L, 2000).

- Las tasas de psicopatología son más altas que los observados en otras enfermedades debilitantes tales como cáncer y el VIH. Las situaciones estresantes de la vida puede predisponer tanto a la FM como a Trastornos del estado de ánimo o Trastornos de ansiedad. Esta explicación se apoya en estudios que demuestran una “respuesta de estrés”

inhibida en la FM (incluyendo disminución de la producción de cortisol en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina u hormona corticotropina y cortisol bajo en orina de 24 horas libres), sin embargo no podemos determinar qué fue primero porque a menudo es difícil determinar con precisión cuando comenzaron los síntomas de la FM.

- Por otra parte la depresión y los síntomas de ansiedad pueden ser vistos como "síntomas" de la FM. En este modelo la FM se conceptualiza como un Trastorno del SNC con múltiples manifestaciones como dolor generalizado, fatiga, depresión y ansiedad (Epstein SA, 1999). La comorbilidad tan alta de trastornos psiquiátricos que tienen estos pacientes de por vida sugieren que incluso para el paciente que no presenta un trastorno psiquiátrico actual la evaluación psiquiátrica cuidadosa debe hacerse periódicamente en el futuro (Epstein SA, 1999).

Por lo tanto parece claro que existe una relación entre la presencia de patología psiquiátrica y la FM y no queda claro si en esta relación influye el sexo del paciente. Un estudio realizado por Al-Nimer y su grupo indica que la FM es mucho más frecuente en mujeres que en hombres pero no se encuentran diferencias significativas entre el género y la presencia de enfermedad mental (Al-Nimer, 2010).

Existe mayor riesgo de presentar ansiedad en una mujer si además presenta FM. Y la calidad de vida en pacientes con FM es en general peor respecto a la población general y a otras enfermedades reumatológicas especialmente en términos de enfermedad mental (Al-Nimer, 2010).

Estudios previos al 2010 presentan datos diferentes, como Vishne que afirma que existen diferencias según el género como en el caso de la depresión que se asocia con mayor frecuencia a las mujeres. Además asegura que la severidad de la depresión en la mujer con FM se correlaciona significativamente con la gravedad de la FM (Vishne T, 2008)

Prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con FM:

La prevalencia de patología del Eje I en pacientes con FM varía según los diversos estudios revisados. Los datos se mueven en un abanico que va desde la presencia de trastornos

mentales en un **47,6%** de pacientes con FM (Uguz F, 2009) hasta la presencia de enfermedad mental en un **74,8%** de ellos (Thieme K, 2004).

En el Eje II los porcentajes de pacientes con FM que además presentan patología a nivel de la personalidad se mueven en un rango entre el 8,7% (Uguz F, 2009) y el 31,1% (Thieme K, 2004) según diversas publicaciones.

Uguz realiza un estudio con 103 pacientes con FM y 83 individuos sanos (grupo control). Para su estudio el autor utiliza la Entrevista Estructurada del DSM IV (SCID I) y la Entrevista Estructurada para Trastornos de Personalidad del DSM III-R (SCID II). (Uguz F, 2009).

Estudios anteriores reflejan datos parecidos. Datos publicados por Epstein sitúan la tasa de trastornos del estado de ánimo en los pacientes con FM en el momento del estudio en un 29% y la tasa de trastornos de ansiedad en un 27%. Hasta un **48%** de los pacientes con FM tienen un trastorno mental en el momento de la investigación, y a lo largo de su vida lo padecerán hasta un **81%** del grupo con FM (Epstein SA, 1999)

Por todo esto Thieme sugiere que la FM no es un diagnóstico homogéneo sino que los pacientes muestra proporciones variables de ansiedad y depresión dependiendo de sus características psicosociales. Los resultados demuestran la importancia de no tratar a los pacientes con FM como un grupo homogéneo. La evaluación no sólo debe examinar la presencia de dolor generalizado y el número de puntos sensibles sino también la presencia de trastornos afectivos o de cualquier otro tipo de enfermedad mental. El tratamiento debe centrarse tanto en la disfunción física como en la emocional. (Thieme K, 2004).

1. Trastorno depresivo.

Es conocida la relación estrecha entre el dolor y la depresión. Muchos pacientes con TDM presentan síntomas dolorosos y muchos pacientes con FM presentan alta prevalencia de Trastornos depresivos a lo largo de su vida (Van Houdenhove, 2010), pero es poco lo que se sabe de esta relación. Se cree que ambas patologías pertenecen al mismo espectro de enfermedades con una base genética común. Situaciones traumáticas precoces predisponen

tanto para presentar Trastornos depresivos como para padecer FM. Una diferencia importante entre ambas es la respuesta en la actividad del eje HPA siendo hiperreactiva en los Trastornos depresivos e hiporreactiva en la FM (sobre todo en los pacientes con historia traumática previa) (Van Houdenhove, 2010).

Numerosos estudios han demostrado que los enfermos de FM tienen un mayor riesgo de Depresión Mayor (DM) a lo largo de la vida observándose unas tasas de comorbilidad que oscilan entre el **20% y 80%** (González E, 2010). En otros estudios se presentan datos en la misma línea de González (23% (Uguz F, 2009), 29% (Epstein SA, 1999), 58-86% (Arnold LM, 2011).) El **Episodio depresivo mayor es el trastorno más frecuente en el Eje I** asociado a la fibromialgia, sin embargo la prevalencia de depresión no es demasiado alta cuando la comparamos con otras enfermedades crónicas que causan dolor como la AR, e incluso en algunos estudios se observa que esta relación no parece tan clara cuando se consideran otros potenciales factores de confusión como son la clase social baja o la presencia de otras enfermedades concomitantes. En un estudio realizado por Ahles no se obtienen diferencias significativas en la prevalencia de enfermedades mentales entre el síndrome de FM primaria y la AR (Ahles TA, 1991).

Por otro lado se conoce que los pacientes con FM con síntomas depresivos presentan más trastornos del sueño, mayor disfunción sexual, mayor pérdida del nivel de la función física y menor calidad de vida. Los pacientes con FM y depresión comórbida presentan peores resultados en la rehabilitación multimodal que los pacientes con FM sin depresión. La evaluación de los síntomas depresivos debe ser incluida en el diagnóstico rutinario de la FM (Lange M, 2010).

La presencia de síntomas depresivos en los pacientes con FM (83,3%) también se asocia con un deterioro de estos pacientes, disminución del umbral del dolor, y empeoramiento general de la calidad de vida (Aguglia A, 2011).

Ráphael y su grupo analizan dos hipótesis sobre la relación FM–depresión; en la primera consideran la FM como una forma de depresión y en la segunda consideran que la depresión es una consecuencia de la FM. Los autores encuentran patrones familiares de patología mental en pacientes con FM y sugieren que la comorbilidad de FM y depresión

mayor podría atribuirse al mayor riesgo familiar de depresión en pacientes con FM. Esta hipótesis estaría respaldada por el hecho de que el riesgo de DM en parientes de pacientes con FM es similar al riesgo de DM de los parientes de enfermos con DM (Raphael KG, 2004). El riesgo de TDM es casi 3 veces mayor en mujeres de la comunidad con FM que sin FM.

Una de las causas de fallecimiento en los pacientes con TDM es el suicidio. En los pacientes con FM también existen muertes por suicidio. Es más frecuente el suicidio en el momento del diagnóstico y en los cinco primeros años de enfermedad y aunque no se conocen con exactitud las causas de estas muertes, deben estar relacionadas con el incremento de Trastornos depresivos y ansiosos, y en general de cualquier trastorno psiquiátrico (Dreyer L, 2010).

A pesar de las muertes por suicidio **no hay una mayor mortalidad en general** respecto al grupo control como se ha demostrado en un estudio con 8186 pacientes con FM. Sí existe más riesgo de muertes por suicidio o por accidentes frente al grupo control. Las muertes accidentales ocurren en el 7,1% de los pacientes mientras que los suicidios ascienden al 4,4%. En un grupo control de iguales características pero sin FM las cifras esperadas son del 5 y del 1,4 por ciento respectivamente (Wolfe F, 2011).

Para finalizar se ha resaltado que la utilización de antidepresivos no debe indicarse solo en aquellos pacientes que padezcan Trastorno depresivo en el momento de la evaluación. En el estudio publicado por Díaz-Marsá se considera que el tratamiento antidepresivo es eficaz en los pacientes con FM deprimidos y en los no deprimidos. Se obtienen diferencias en la respuesta funcional, medida por el FIQ que claramente es superior en los pacientes deprimidos (Díaz-Marsá M, 2011).

2. Trastorno bipolar.

La coexistencia de la sensación de dolor generalizado con cuadros psiquiátricos ha hecho que recientemente algunos reconocidos expertos sugieran la denominación de “Pseudofibromialgia” para estas formas de dolor. Esto es especialmente relevante en el dolor generalizado asociado al Trastorno Bipolar. Una revisión de Wallace encontró hasta el **10%**

de los pacientes con FM tenían Trastorno bipolar (TB) (Wallace DJ, 2008). En otros estudios la prevalencia llega a un **11%** (Arnold LM, 2011).

Un estudio reciente mide la prevalencia del TB en 128 pacientes con FM utilizando la escala MDQ (Mood Disorders Questionnaire) para trastorno bipolar. Hasta un **25,19%** de los pacientes con FM presentan puntuaciones iguales o mayores de 7 en esta escala siendo valorado como positivo para el TB (Wilke WS, 2010).

3. Sueño.

Recientemente se han publicado datos que relacionan claramente las alteraciones del sueño con la depresión y el dolor en pacientes con FM. A pesar de recibir 8.6 horas de sueño los pacientes con FM presentan rigidez al despertar, con fatiga y dolor. Estos hallazgos sugieren que la mejora de la calidad del sueño en esta población podría disminuir el dolor y mejoraría también el funcionamiento y la depresión. La atención debería centrarse en la calidad del sueño no en la cantidad. Hasta el **96%** de los pacientes tienen alteración en el sueño (Bigatti SM, 2008).

Las investigaciones sugieren que una buena calidad del sueño modera la relación entre afecto y dolor por lo que un buen descanso nocturno incrementa la habilidad para tolerar ataques de dolor. En el estudio de Bigatti se evalúa el sueño, el dolor, la depresión y el funcionamiento físico basal a través de distintos cuestionarios en pacientes diagnosticados de FM, y se hace un seguimiento durante un año. Los resultados muestran que existe una alta prevalencia de trastornos del sueño en estos pacientes y que las alteraciones del sueño preceden al dolor. El dolor precede las alteraciones del funcionamiento físico, las alteraciones en el funcionamiento físico preceden a los síntomas depresivos. Los problemas del sueño juegan un papel crucial en la exacerbación de los síntomas de la FM y se sugiere que el sueño está relacionado con la depresión a través del dolor y el funcionamiento físico. (Bigatti SM, 2008).

Las alteraciones del sueño son muy variables en estos pacientes. Se describen alteraciones sutiles en la arquitectura del sueño que pueden explicar en parte la fatiga abrumadora y el dolor en estos pacientes. En el EEG se observan alteraciones en la

homeostasis del sueño así como un aumento del ritmo cardíaco y una baja tasa variabilidad durante el sueño, hallazgos que apuntan a que la excitación continua nocturna se puede deber a un anormal balance simpático-vagal (Van Houdenhove B, 2010).

Como se ha comentado en la introducción en el año 2010 The American College of Rheumatology propone un nuevo conjunto de criterios diagnósticos para la FM alternativo a la tradicional clasificación de 1990. Esta nueva herramienta clínica no incluye la exploración de puntos dolorosos del paciente y enfatiza que además del dolor generalizado, la evaluación de la gravedad de los problemas de sueño y fatiga, de las dificultades cognitivas, y de diversos síntomas somáticos son determinantes para establecer el diagnóstico del síndrome.

Múltiples estudios han demostrado interacciones complejas entre la alteración del sueño, las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias, y los síntomas clínicos presentes en la FM, lo que sugiere que las alteraciones del sueño pueden ser tanto causa como consecuencia de esta enfermedad. La mejora del sueño contribuye a aliviar diversos síntomas de la FM pero se disponen de pocos fármacos eficaces y su uso plantea algunos inconvenientes. En cuanto a otras terapias no farmacológicas, los hallazgos prometedores de la terapia cognitivo-conductual y del ejercicio aeróbico hacen que se conviertan en alternativas de primera línea. La investigación futura debe determinar las ventajas de cada uno de estos tratamientos y valorar la relación coste-beneficio. (Prados G, 2012)

4. Trastornos de ansiedad.

La angustia psicológica es más frecuente y grave en pacientes con FM que en los pacientes control con otro tipo de dolores crónicos musculoesqueléticos (White KP, 2002).

La tasa de ansiedad se sitúa entre un **13 y un 63,8%** (Hudson JI, 1989) y entre un 35 y un 62% (Arnold LM, 2011). Otros estudios aportan tasas similares como el de Epstein que sitúa la prevalencia del Trastorno de ansiedad en el 27 % de los pacientes con FM (Trastorno de pánico 9% , Fobia simple 13%, Fobia social 9%) (Epstein SA, 1999).

El riesgo de presentar trastorno de ansiedad a lo largo de toda la vida y en concreto de presentar Trastorno obsesivo compulsivo o Trastorno de estrés post-traumático en las mujeres

con fibromialgia, es de aproximadamente 5 veces mayor que la población general (Raphael KG, 2006).

La intensidad y la persistencia del dolor es independiente de la coexistencia de una depresión o estrés psicológico concomitante (Petzke F, 2003) pero la intensidad del dolor si se relaciona positivamente con la gravedad de la ansiedad. La diferencia entre los resultados de las escalas de estado y rasgo reflejan que la “ansiedad estado” no es secundaria al dolor pero la “ansiedad rasgo” está posiblemente relacionada con el dolor (Celiker R, 1997).

En el estudio de Uguz referido al principio de este capítulo no se observan diferencias significativas en la presencia de los demás trastornos del Eje I entre los pacientes con FM y el grupo control salvo en lo relacionado con los Trastornos depresivos y la Fobia específica (Uguz F, 2009).

5. Trauma y fibromialgia.

Trastorno de estrés postraumático (TEPT): Se estima que el 51,2% de las mujeres y el 60,7% de los hombres han experimentado al menos una vez en la vida un suceso potencialmente traumático (Kessler RC, 1995). Pero no todos los individuos que han sufrido el acontecimiento traumático desarrollan un TEPT. Tan sólo el 6% de la población general desarrolla TEPT (Ablin JN, 2010).

Existe un solapamiento significativo entre la FM y el Trastorno de estrés postraumático según los criterios actuales aceptados para el diagnóstico de cada entidad. Hasta un **57%** de los pacientes con FM presentan múltiples síntomas de TEPT en un estudio realizado en 77 pacientes (40 mujeres y 37 hombres). Los pacientes con FM y con TEPT presentan además niveles significativamente mayores en evitación, hiperactivación, re-experimentación, ansiedad y depresión que los pacientes con FM sin niveles clínicamente significativos de TEPT (Cohen H, 2002).

Las mujeres con FM y TEPT asociado presentan mayor número de episodios traumáticos que los varones con los mismos diagnósticos (Cohen H, 2002).

FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La prevalencia del TEPT en los pacientes con FM (57%) es significativamente mayor que en la población general (6%) y es similar a la prevalencia de TEPT en los veteranos de Vietnam o en los supervivientes de desastres naturales o accidentes de tráfico (Ablin JN, 2010).

La fibromialgia está presente hasta en un 23,8% de individuos supervivientes del holocausto israelí. Este porcentaje es significativamente superior a la prevalencia de la FM en la población general (10,94%) (Ablin JN, 2010). Pacientes con antecedentes traumáticos presentan FM, y pacientes que sufren FM cumplen a su vez criterios diagnósticos para el TEPT. Las especulaciones de que la FM y el TEPT comparten los factores de riesgo psicobiológico sigue siendo plausible (Raphael KG; 2004).

Antecedentes traumáticos.

Los antecedentes traumáticos en pacientes con FM son significativamente mayores que en la población general ya sean de tipo físico o emocional. Respecto al **maltrato infantil** el 16% de los pacientes con FM refieren haber sufrido graves daños emocionales, el 9% graves daños físicos, y el 11% graves abusos sexuales. El 25% refirió graves negligencias a nivel emocional y el 13% graves negligencias a nivel físico. La frecuencia del maltrato infantil no está asociada al sexo, edad, o estado de salud. Los pacientes con FM y depresión asociada presentan con más frecuencia antecedentes de abusos físicos y emocionales así como negligencias físicas o psíquicas, en comparación con pacientes con FM sin depresión asociada. La depresión es un factor importante en los pacientes con FM que han sufrido maltrato en la infancia (Kosseva M, 2010).

La revisión teórica de White (White K, 2000) analiza específicamente el desencadenamiento de FM entre pacientes que han sufrido **traumas cervicales**, y observa en los pacientes con este antecedente un riesgo 10 veces mayor de sufrir FM, sobre todo en el primer año después de sucedido el trauma.

Al-Allaf (Al-Allaf A, 2002) compara 136 pacientes que habían sufrido algún tipo de **trauma físico** y 152 controles y observa que los pacientes con antecedentes traumáticos presentan una mayor probabilidad de FM. En otros 2 estudios, uno de casos y controles y otro

de cohortes, se examina la asociación del **trauma físico y sexual** con la aparición de FM. En el primero Ciccone (Ciccone D, 2005) observa que los pacientes expuestos a estos antecedentes tienen 3.1 veces más probabilidad de desencadenar FM ($P<0,05$). En el segundo estudio Walter (Walker E, 1997) encuentra una fuerte asociación entre FM y trauma en pacientes con antecedentes de victimización sexual (violación) y maltrato infantil además de tasas significativamente mayores de prevalencia de FM.

Uno de los últimos estudios acerca del trauma y la FM lo ha realizado Dell'Osso y encuentra una asociación positiva entre el Cuestionario de impacto de la FM (FIQ) y la presencia de pérdidas afectivas y sentimiento de dolor (Dell'Osso L, 2011).

Existe una clara relación entre la exposición a acontecimientos traumáticos y la presencia posterior de TEPT y la mayor severidad de la FM. Los acontecimientos traumáticos son relevantes ya sea en la niñez o en la vida adulta, y sobre todo los que se relacionan con pérdidas (Dell'Osso L, 2011).

6. Personalidad.

Los datos publicados acerca de la prevalencia de los Trastornos de personalidad (TP) en los pacientes con FM son varían mucho de una publicación a otra: **8,7 %** (Thieme K, 2004), **46,7%** (Rose S, 2009), **31,1%** (Uguz F, 2009).

En el estudio de Thieme el 5,25% de los TP diagnosticados en pacientes con FM es de tipo inestable y el resto dependientes o evitativos. La frecuencia de TP en los pacientes con FM encontrada por este autor (8,7%) es inferior a la de la población general (10%) (Thieme K, 2004).

Rose realiza un estudio con 30 pacientes ambulatorios con FM y les administra la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, y la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM IV. Los pacientes con FM presentan una prevalencia del 63,3% en el Eje I y un 46,7% en el Eje II incluyendo el Trastorno de personalidad obsesivo compulsivo (30%), el Trastorno límite de la personalidad (16,7%) y el Trastorno depresivo de personalidad (16,7%) (Rose S, 2009).

FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Por otro lado Uguz encuentra que la prevalencia de trastornos en el Eje II es del 31,1% en los pacientes con FM frente a un 13,3 % en el grupo control. El Trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo está presente en el 23,3 % de los pacientes y el Trastorno evitativo y el pasivo-agresivo en un 10,7 % cada uno (Uguz F, 2009).

Se ha estudiado la presencia de rasgos o variables de la personalidad en los pacientes con FM sin que exista claramente un Trastorno de personalidad. En diversos estudios predominan los siguientes rasgos en los pacientes con FM: pensamiento negativista, pobres habilidades de afrontamiento, propensión al catastrofismo, agresividad, alexitimia, ira, inestabilidad, anhedonia alta, ánimo negativo, tendencia a la distracción, autoestima negativa (Fietta P, 2007), hipocondría, histeria, paranoia, y esquizofrenia (Payne TC, 1982), psicopatía, psicastenia y paranoia (Wolfe F, 1984), y evitación del daño (tanto en los pacientes como en sus familiares de primer grado) (Glazer Y, 2010). En otro estudio reciente ciertos rasgos de personalidad como la alexitimia, la afectividad negativa o el neuroticismo también se han relacionado pero de manera poco consistente con la aparición de FM (Van Houdenhove B, 2010).

Estos resultados se obtienen en investigaciones que comparan pacientes con FM con grupo control y se utilizan el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI) (Payne TC, 1982), y el Cuestionario de Personalidad de Cloninger (TCI) (Glazer Y, 2010).

Cuando el pacientes con FM presenta además un TDM se encuentran puntuaciones altas en distintos rasgos de personalidad como evitación del daño, autotranscendencia, depresión (Inventario de Beck), baja autoestima, baja asertividad, menor estabilidad emocional y puntuaciones altas, pero en menor intensidad en autodirección y cooperación (Santos Dde, 2011).

Para verificar la hipótesis de que los pacientes diagnosticados con un síndrome fibromiálgico presentan alteraciones afectivas y rasgos disfuncionales de personalidad que puedan estar involucradas en la patogenia de la FM y que los diferenciaría de otros trastornos que cursan con dolor musculoesquelético crónico, se realiza un estudio ex post facto de tipo prospectivo. Se evalúan 60 pacientes que cumplen diagnóstico de FM (edades 24-68 años), 14 pacientes con AR (edades 29-73 años) y en ambos casos se seleccionan pacientes con más

de dos años de evolución. Estos dos grupos se comparan con población sana (13 mujeres de 25-60 años). Para la evaluación de la personalidad se utiliza el NEO Personality Inventory-Revised (NEO PI-R) en la adaptación española que explora: Neuroticismo, Extraversión, Apertura, Amabilidad y Responsabilidad. El Sentido de Coherencia (Sense of Coherence, SOC) se evalúa aplicando el Cuestionario de Orientación hacia la Vida (Orientation to Life Questionnaire, OLQ) de Antonovsky. El sentido de coherencia expresa el grado en que la persona tiene sentimientos de confianza estables y dinámicos.

Los pacientes con FM destacan por la menor capacidad para percibir los problemas como inteligibles (comprensibilidad). Los pacientes con FM serían menos capaces de afrontar situaciones estresantes siendo más proclives a padecer enfermedades que los pacientes con AR. Los pacientes con AR muestran un sentido de coherencia más fuerte que las fibromiálgicas pero menor que los controles sanos (Besteiro J, 2008).

En este mismo estudio los pacientes con AR y los controles sanos obtienen puntuaciones inferiores en la dimensión neuroticismo respecto a las pacientes fibromiálgicas. Estas diferencias son menores entre los pacientes con FM y los pacientes con AR que entre los pacientes con FM y los controles sanos. En el caso de la dimensión extraversión, las pacientes con FM obtienen niveles inferiores respecto a los grupos control. Estos resultados muestran la tendencia a mayores niveles de neuroticismo en pacientes fibromiálgicas, incluso en comparación con pacientes que también padecen dolor musculoesquelético crónico (Besteiro J, 2008).

En un estudio de Steinweg se intenta medir la prevalencia de la alexitimia (dificultad para identificar y describir sentimientos) en los pacientes con FM, y compararla con la prevalencia en pacientes con VIH y AR. La prevalencia en la FM es del 44% siendo significativamente mayor que en los otros grupos (8% en VIH, y 21% en AR). Además la alexitimia se asocia fuertemente a los pacientes con TDM severo y cuando se controla el Trastorno afectivo no se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de la alexitimia (Steinweg DL, 2011).

Cuando se comparan pacientes con FM con pacientes con dolor lumbar crónico los resultados en las distintas escalas de personalidad también son significativos. Alexitimia,

somatización, depresión, ansiedad y hostilidad son significativamente más altos en pacientes con FM. Y a su vez los pacientes con FM y marcada alexitimia presentan mayores puntuaciones en síntomas depresivos, somatizaciones y ansiedad (Tuzer V, 2011).

El hipocortisolismo basal presente en los pacientes con FM se ha asociado a ciertos rasgos de la personalidad como neuroticismo, ansiedad y depresión en un estudio de Riva. Además los pacientes con FM puntúan alto en las quejas somáticas y psicológicas y presentan un aumento en la percepción del estrés. Y se obtiene una asociación significativa entre el hipocortisolismo y la escala de Karolinska (Riva R, 2010).

En uno de los últimos estudios publicados acerca de la personalidad y la FM en el que se utiliza el NEO PI-R, sólo se encuentran diferencias respecto al grupo control en la puntuación del neuroticismo. El neuroticismo parece que modula los síntomas asociados a la FM, en particular los niveles de estrés. También ha encontrado relación entre el neuroticismo y el sueño, como modulador de la calidad del mismo y de la fatiga. Por lo tanto con mayores niveles de neuroticismo el individuo tiene una peor calidad de sueño, niveles más altos de la fatiga y aumento de los niveles de estrés (Malin K, 2012).

La personalidad se ha sugerido como un factor que aumenta el riesgo para el desarrollo de la FM (Malin K, 2012). La personalidad es un importante filtro que modula la respuesta de una persona a estresores psicológicos y está involucrado en la traducción de estos factores de estrés a las respuestas fisiológicas que impulsan el mecanismo de la FM (Malin K, 2012).

7. Trastornos en la sexualidad.

Varios estudios han investigado la función sexual en pacientes con FM. Todos los informes coinciden en que la función sexual frecuentemente está afectada, aproximadamente en un **97%**. Esta disfunción suele ser grave y puede afectar a todos los ámbitos de la sexualidad. Dada la complejidad de los factores que intervienen en la función sexual humana y la complejidad de la fisiopatología de la FM, muchos factores y mecanismos han sido implicados. La depresión puede ser el principal factor que contribuya en la disfunción sexual de estos pacientes (Orellana C, 2009).

El reconocimiento de la disfunción sexual y su inclusión en el tratamiento multidisciplinar son necesarios para mejorar la calidad de vida de los pacientes con FM (Orellana C, 2009).

Los principales alteraciones en la sexualidad son las siguientes: disminución del deseo sexual y la excitación, disminución de la experiencia del orgasmo, y aumento del dolor durante el coito.

La FM, la disfunción sexual y la depresión pueden estar interrelacionados y ser los responsables de los problemas de deseo y de excitación. Por otro lado en pacientes con FM el umbral en el que la entrada sensorial se convierte en doloroso es inferior a lo normal y esto puede explicar el dolor en el coito. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la relación causal y el mecanismo de asociación entre la FM y la disfunción sexual en las mujeres (Kalichman L, 2009).

8. Trastornos psicóticos

Existen pocos datos acerca de la presencia de Trastornos psicóticos en la FM. Un estudio realizado por un grupo español compara la psicopatología presente entre pacientes con cefalea crónica, y pacientes con cefalea crónica asociada a FM. Además de otros cuestionarios se utiliza para medir el perfil de sintomatología psicopatológica el Inventario multifásico de personalidad de Minnesota (MMPI-2). El grupo formado por pacientes con cefalea y FM presenta un perfil con síntomas de ansiedad y depresión moderados, y un perfil psicopatológico con puntuaciones elevadas en hipocondriasis, depresión, histeria y esquizofrenia del MMPI-2, y en la escala de somatizaciones del SCL-90-R. (Sala I, 2009).

En ninguna de las demás publicaciones importantes acerca de la presencia de trastornos del Eje I en pacientes con FM se encuentran asociaciones entre trastornos psicóticos y FM (González E, 2010), (Uguz F, 2009), (Thieme K, 2004).

9. TDAH.

Para terminar otro estudio con 201 pacientes con FM realizado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid muestra que en un 32,3% de las pacientes existen antecedentes de Trastorno por déficit e hiperactividad (TDAH) en la infancia. El diagnóstico de TDAH se hizo a través de una entrevista semiestructurada del DSM-IV. Hay que comprobar estos datos estudiando a niños hiperactivos que posteriormente desarrollen una FM (Reyero F, 2010).

EL EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISARIO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

1. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Los pacientes con fibromialgia presentan disfunción en los ejes hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y locus coeruleus-norepinefrina (LC-NE). Ambos ejes son componentes críticos de la respuesta de adaptación al estrés y son estimulados por la hormona liberadora de corticotropina (CRF) secretada por el hipotálamo, la amígdala y otras estructuras cerebrales. El LC-NE media la reacción inmediata al estrés y provoca un estado de alerta general y vigilancia que prepara al organismo para la “lucha o la huida”. El HPA entra en juego cuando son necesarios mecanismos de perseverancia y adaptación a largo plazo y particularmente cuando se percibe una pérdida de control.

Dentro de este contexto se ha sugerido que mientras que el estrés agudo se sabe que produce analgesia, el estrés crónico puede tener el efecto opuesto y ambos fenómenos pueden estar mediados por la hormona liberadora de corticotropina. Estudios recientes hablan de alteraciones a nivel del HPA planteando que el desbalance en este eje podría justificar la teoría propuesta por algunos autores que incluye a la fibromialgia en el grupo de los "Síndromes relacionados con el estrés" (llamados así porque muchos cuadros se manifiestan tras situaciones de estrés emocional o físico, o incluso empeoraban el mismo). También se explicarían las alteraciones en ciertos neurotransmisores (péptido de calcitonina, noradrenalina, endorfinas, dopamina, histamina y GABA), y los bajos niveles de hormona de crecimiento. La elevada actividad de la hormona corticotropa determinaría muchos síntomas de la FM y múltiples alteraciones en los ejes hormonales.

El HPA responde tanto a las agresiones físicas como a las psíquicas y la respuesta comienza con la activación principal del núcleo paraventricular del hipotálamo por estímulos superiores mediados por NA, 5-HT, acetil colina, GABA, o dopamina. Así se libera CRF hacia el sistema portal hipotálamo-hipofisario que irriga la hipófisis anterior. Es en esta estructura donde se libera ACTH junto a MSH y beta endorfinas. La ACTH actúa sobre la corteza adrenal produciendo un aumento en la liberación de hormonas corticales. Entre ellos el más importante es el cortisol, que modula la tensión arterial facilitando la excreción de agua, modula la respuesta inflamatoria e inmunológica, e induce la degradación de proteínas

intracelulares. El cortisol también libera glucosa al torrente sanguíneo, aumenta el nivel de lípidos plasmáticos y aumenta el calcio y fosfatos facilitado por los riñones. Por acción de la ACTH se liberan andrógenos, estimulando el aumento de la potencia muscular e inhibiendo el desarrollo de las características sexuales femeninas.

La **CRH** además de su papel sobre la liberación de ACTH ejerce como neurotransmisor en el SNC a través de respuestas de estrés y autonómicas. En la inducción de conductas de miedo o ansiedad parece estar implicada la sobreestimulación de las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus (Valentino RJ, 1983), y la inhibición de las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe (Kirby LG, 2000). Asimismo se evidencia la inhibición de las neuronas liberadoras de CRH a cargo de las proyecciones gabaérgicas de distintas áreas como la corteza prefrontal (KauFMan J, 2000).

El estrés desencadena una repuesta fisiológica mediada por el aumento de CRH (Nemeroff, 1999). Selye describe las fases del síndrome general de adaptación como respuesta a las situaciones entendidas como estresantes (*primera fase de reacción de alarma* con una activación del eje HPA, *segunda fase de resistencia o adaptación* se produce una estabilización de las respuestas, y en caso de repetirse de forma continuada los ataques o ser de una duración larga se entra en la *tercera fase de agotamiento*, pasando a ser insuficientes los recursos personales y produciendo alteraciones psicósomáticas manifestables morfológicamente) (Selye H, 1956).

Dosis moderadas de CRH producen un aumento de la actividad y de los controles de precaución, mientras que dosis altas causan una hiperrespuesta a los estímulos sensoriales, adopción de la postura de miedo, descenso de la exploración de entornos no familiares y aumento de la respuesta de miedo condicionado ante estímulos aversivos (Chrousos GP, 1992).

El CRH media las respuestas conductuales y vegetativas al estrés a través del receptor CRH 1, mientras que el CRH 2, tendría una función amortiguadora del estrés y del miedo (Arborelius L, 1999). Asimismo, el CRH aumenta el tono noradrenérgico dependiente del locus ceruleus (LC) y disminuye el tono 5-HT de las vías que parten del núcleo del rafe. A su vez la liberación de CRH estaría modulada por neuronas GABA-érgicas (Heim C, 2001).

FIBROMIALGIA Y EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-ADRENAL

Los glucocorticoides, cuyo representante es el **cortisol** tienen una producción diaria de 8-25 mg y circulan unidos a una proteína específica- la transcortina- y una pequeña fracción, la activa en forma libre.

Los efectos fisiológicos del cortisol dependen de su capacidad para unirse a receptores glucocorticoides (RG). Estos receptores se encuentran situados en el citosol de las células. Una vez que el cortisol se ha unido al receptor, el complejo esteroide-receptor se introduce en el interior del núcleo celular. Dicho proceso inicia la transcripción de ARNm y la síntesis de proteínas que modifica la estructura y función de las células (Svec F, 1985).

El cortisol ejerce sus acciones uniéndose a dos tipos diferentes de receptores: los mineralcorticoides (MR o tipo 1), o los glucocorticoides (GR o tipo 2). La afinidad de los MR por el cortisol es aproximadamente 10 veces mayor que la de los GR, por tanto los MR están ocupados por cortisol en condiciones basales, mientras que los GR empiezan a ocuparse tras estrés y en el pico circadiano. Se piensa que los GR están implicados en la retroalimentación negativa que se produce tras el incremento de cortisol debido al estrés.

El estudio de los linfocitos de sangre periférica puede reflejar aspectos de la regulación periférica y central del cortisol ya que poseen receptores de glucocorticoides similares a los cerebrales (Lowy MT, 1989).

Las acciones más características del cortisol son las siguientes: activa la gluconeogénesis y, por ello promueve el catabolismo proteico y es hiperglucemiante; incrementa la grasa corporal; sensibiliza los vasos a la acción de agentes vasoconstrictores; ejerce cierta actividad mineralcorticoide; estimula la eritropoyesis. El cortisol también contribuye al mantenimiento de una presión sanguínea normal y al gasto cardíaco. Los metabolitos resultantes de la degradación, junto con una pequeña cantidad de cortisol integro, son eliminados con la orina.

2. Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

El **cortisol** a través de los receptores glucocorticoides (RG) inhibe directamente la producción hipofisaria de ACTH y la producción hipotalámica de ACTH. Además el cortisol acciona los GR del hipocampo, dando como resultado una señal inhibitoria desde el hipocampo

al NPV y descendiendo la producción de CRH por medio de una retroalimentación negativa desde el hipocampo (Herman, 1989). En resumen, el cortisol produce una retroalimentación negativa en el eje HPA a tres niveles hipófisis, hipotálamo e hipocampo.

Normalmente el HPA exhibe ritmicidad circadiana. Tanto la secreción de ACTH como la de cortisol experimentan variaciones rítmicas a lo largo del día alcanzando el máximo por la mañana y el mínimo a media noche. Anormalidades en el funcionamiento del HPA pueden caracterizarse por niveles anormales de las hormonas del HPA con mantenimiento de los ritmos circadianos o por anormalidades de los niveles y de la ritmicidad.

Muchas enfermedades se asocian o están causadas por anormalidades del eje HPA. Descensos en la actividad del eje HPA se observan en el síndrome de Addison, depresión atípica, Síndrome de fatiga crónica, hipotiroidismo, algunas formas de obesidad y en el Trastorno de estrés postraumático. Aumento de la actividad del eje HPA se han descrito en el Síndrome de Cushing, en la depresión melancólica, en enfermedades crónicas severas, alcoholismo, estados de abstinencia, ejercicio crónico excesivo, malnutrición, hipertiroidismo y anorexia nerviosa (Chrousos GP, 1992)

3. Exploración funcional del eje hipotalámico hipofisario adrenal

La **Exploración funcional del HPA**, se lleva a cabo de distintas maneras:

- a) Determinación de la concentración del cortisol en el plasma en distintos momentos para comprobar el ritmo característico de la secreción y la de la cantidad que contiene la orina de 24 horas. Es la forma habitual de valorar esta función. También es posible determinar 17 hidroxicorticoides en la orina (metabolito del cortisol).
- b) Determinación de los niveles de ACTH plasmático que informan sobre el control de la función.
- c) Pruebas dinámicas del HPA:

c.1) Prueba de estimulación. Para estimular la zona fasciculada se puede actuar directamente sobre la corteza con ACTH o de forma indirecta a través del hipotálamo y de la hipófisis con insulina, metopirona y CRH. La insulina ejerce su acción sobre el hipotálamo por la hipoglucemia y por el estrés que provoca, y la metopirona porque inhibe a la 11-hidroxilasa una de las hormonas que intervienen en la síntesis del cortisol y, por tanto, induce una disminución de este. La CRH actúa sobre la hipófisis. La respuesta puede valorarse controlando el aumento de la ACTH en el plasma, del cortisol en el plasma o en la orina o de los 17-hidroxicorticoides en la orina.

c.2) Prueba de supresión. Se realiza con el corticoide sintético **dexametaxona**, que actúa como el cortisol sobre el bloque hipotálamo – hipófisis frenando la liberación de CRH y ACTH. El resultado es una disminución de la ACTH en el plasma, del cortisol en el plasma y en la orina y de los 17-hidroxicorticoides en la orina.

La respuesta del HPA al test de dexametasona no se debe considerar como una herramienta diagnóstica pura, pero si tiene que ser tomada muy en serio para ayudar a determinar el diagnóstico, por la especificidad que presenta y el patrón diferencial que presenta según la patología de base (Handwerger K, 2009).

4. Test de supresión con dexametasona (DST)

El test de supresión con dexametaxona (DST) fue introducido por Liddle en 1960 para el estudio de la enfermedad de Cushing, ya que permite evaluar las anormalidades del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). La dexametasona es un glucocorticoide sintético de larga acción y larga vida media. Aproximadamente 1 mg de dexametaxona equivale a 25 mg de cortisol. La dexametaxona, actúa como el cortisol sobre el bloque hipotálamo-hipófisis frenando la liberación de CRH y ACTH. El resultado es una disminución de la ACTH en el plasma, del cortisol en el plasma y en la orina y de los 17-hidroxicorticoides en la orina.

Se empezó a utilizar en psiquiatría al comprobarse ciertas analogías entre los enfermos deprimidos y los enfermos de Cushing. Carroll demuestra la inhibición del HPA en depresión severa (Carroll 1968), hallazgo que esta presente tanto en niños como en adultos independientemente del sexo. El mismo autor demuestra que muchos de los que suprimen

normalmente los niveles plasmáticos de cortisol por la mañana dejan de hacerlo por la tarde o por la noche (Carroll G, 1976). Posteriormente se amplía la técnica con una extracción más por la tarde y otra por la noche considerándose como respuesta “no supresora” aquella en que los niveles plasmáticos de cortisol están elevados en cualquiera de las tres extracciones.

En una persona sana tras la administración de dexametasona el HPA suprime la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, y la liberación de corticotropina (ACTH) por la hipófisis, llevando a una disminución de la secreción de cortisol. Cuando no se suprime el cortisol estamos ante un fallo en el mecanismo de retroalimentación negativa del eje. Se considera normal el test de dexametasona (DST) si tras la administración de 1 mg a las 23:00 el valor del cortisol plasmático es menor de 5 mcg/dL a las 8:00 del día siguiente (Díaz-Marsá M, 2007). Otros autores sitúan la cifra de cortisol necesaria para considerar la respuesta como supresora en niveles inferiores a 4 mcgr/dL (Rush AJ, 1996).

El test también se puede realizar midiendo el cortisol en saliva, teniendo un valor diagnóstico equivalente al del test en plasma (Ansseau M, 1984), (Cook N, 1986), (Harris B, 1990), (Galard R, 1991).

En los últimos años el DST se combina con la administración exógena de CRH que en ocasiones es más sensible para detectar anomalías en el HPA que el DST sólo (Sher L, 2006). La administración exógena de CRH produce un aumento de ACTH y de cortisol en pacientes sin patología (López-Duran NL, 2009).

Los estudios realizados en patología psiquiátrica basados en el DST se han realizado con distintas dosis de dexametaxona. Antes la dosis habitual era de 1mg, pero estudios recientes realizados (Yehuda R, 1993), (Stein MB, 1997), (Grossman R, 2003) prefieren reducir la dosis de 1mg a 0,5, ya que así el test de supresión es mucho más sensible para la detección de incrementos de la sensibilidad del feedback del HPA. Sujetos sanos a los que se les administra **0.25 mg** de dexametaxona suprimen menos cortisol plasmático que cuando se les administra 0.5 mg o 1 mg; cuando se les administra 0.5 mg de dexametasona suprimen el cortisol plasmático de forma similar a 1 mg. Además adelantar la administración de

dexametasona nocturna de 23.00 p.m a 21:00 p.m modifica el porcentaje de supresión de sujetos sanos (Barton C, 2002)

Los niveles de cortisol tras la DST no son modificados por la fase del ciclo menstrual, mientras que los anticonceptivos orales sí aumentan sus niveles en sangre aunque no alteran la reactividad del eje. El uso de medicamentos psicoactivos generalmente se asocia a niveles de cortisol más bajos y menor supresión tras el DST. El uso de benzodiacepinas se asocia a niveles de cortisol más bajos por la noche, y el uso de ISRS y antidepresivos tricíclicos con niveles de cortisol tras la prueba de supresión más elevados, es decir menor supresión (Vreeburg SA, 2009). La interrupción brusca de AINEs puede tener como resultado la activación del HPA, debido a una mayor percepción del dolor (Ataoglu S, 2003).

Fiabilidad. Entre los problemas ligados al test de supresión con dexametasona, están las variaciones de sensibilidad y especificidad. Los falsos positivos y los falsos negativos son frecuentes y se detallan a continuación (Young M, 1984).

Los resultados falsos-positivos se asocian a: fenitoína, barbitúricos, meprobamato, glutetimida, insuficiencia cardíaca, hipertensión, insuficiencia renal, cáncer diseminado, infecciones graves, trauma o cirugía reciente, fiebre, náuseas, deshidratación, embarazo, etc. Los resultados falsos negativos se asocian a: hipopituitarismo, enfermedad de Addison, tratamiento con esteroides, etc.

5. Fibromialgia y eje hipotalámico-hipofisario-adrenal

A finales de los años ochenta McCain detecta una **menor variación en la secreción diurna del cortisol** en pacientes con FM con respecto a las variaciones en la secreción en pacientes con AR. No detecta variaciones importantes en la secreción de otras hormonas. Además hasta el 35% de los pacientes con FM presentan resultados anómalos en la prueba de supresión con dexametasona. Los datos obtenidos sugieren que la alteración en el HPA de los pacientes con FM es consecuencia del dolor crónico que alteraría la secreción de cortisol (McCain, 1989). Unos años más tarde se detecta en estos mismos pacientes tras realizar ejercicio físico intenso una frecuencia cardíaca inferior a la esperada, observándose que existe

también una alteración en el sistema simpático de los individuos con fibromialgia (Denderen van, 1992).

Cuando se estudian pacientes con FM que realizan un ejercicio físico estático, los resultados muestran una **hipoactividad del eje simpático-adrenal** (menor aumento en plasma de adrenalina y noradrenalina respecto a los controles) y una **hipoactividad del HPA** (menor aumento de la ACTH respecto a los controles), pero no se obtienen diferencias en los niveles de cortisol. La proteína C reactiva estaba mucho más elevada en los pacientes con FM (Kadetoff D, 2010).

Tras la administración de CRH y la provocación de hipoglucemia inducida por insulina se observa un aumento significativo en la liberación de ACTH en los pacientes con fibromialgia. Se describe entonces el síndrome fibromiálgico como un trastorno neuroendocrino caracterizado por una **hiperreactividad hipofisaria y una relativa hiporreactividad adrenal**. Este patrón del HPA contrasta por con el patrón que presentan otro tipo de pacientes psiquiátricos, como los pacientes deprimidos que cursan con hipercortisolismo. Los resultados apuntan hacia una insuficiencia relativa suprarrenal en los pacientes con FM (Griep ES, 1993), (Wingenfeld K, 2008)

Griep completa el estudio y tras la administración exógena de CRH añade la administración de ACTH y el test de supresión con dexametasona. El autor estudia pacientes con fibromialgia y pacientes con dolor crónico de espalda, y se incluye un grupo control. Los pacientes con FM muestran una **respuesta hiperreactiva** de ACTH tras la administración de CRH (mayor que la hiperreactividad encontrada en los pacientes con dolor crónico), y no se observan diferencias en los niveles de cortisol tras el DST (ninguno de los dos grupos de los pacientes presentó supresión significativa del cortisol), ni en la respuesta a dosis bajas de ACTH. En cambio el **cortisol libre en orina es significativamente menor** en los pacientes que en los controles. Los pacientes con FM además presentaban **niveles basales de cortisol inferiores** en plasma. La alteración en la respuesta al estrés en los pacientes con FM se considera la responsable de los síntomas (Griep EN, 1998)

Otros estudios se encuentran en la misma línea y señalan que los pacientes con FM presentan una alteración del HPA con una **hiporreactividad suprarrenal** (Crofford, 1994), y

aportan como posible causa adicional una malabsorción de ciertos aminoácidos por un posible trastorno genético. También se detectan niveles bajos de serotonina en el músculo de pacientes con FM (Neeck G, 1994). Cada vez tiene más peso las teorías que confirman la **hipoactividad del sistema** de estrés en pacientes con depresión atípica, SFC, FM y enfermedades autoinmunes, y la hiperactividad de este sistema en la depresión melancólica y en los trastornos de ansiedad (Torpy DJ, 1996).

Los pacientes con FM presentan una alteración del HPA caracterizada por una **respuesta exagerada de ACTH al CRH** exógeno o endógeno (activadores de CRH como hipoglucemia inducida por insulina), y la secreción del cortisol tras la elevación de los niveles de ACTH en estos pacientes es mitigada, al igual que la respuesta del cortisol al ejercicio. En comparación con el grupo control los pacientes con FM presentan una **respuesta hiperreactiva de ACTH tras la administración de CRH**, y si la comparación se realiza con pacientes con dolor lumbar crónico, nos encontramos que en estos últimos la respuesta de ACTH también es elevada pero en un grado significativamente menor que la observada en los pacientes con FM (Griep EN, 1998).

Se han estudiado también las propiedades y la función de los receptores de glucocorticoides (GR) en pacientes con FM. Al comparar los resultados con los de personas sanas y pacientes con dolor crónico de espalda o lumbalgia crónica (LBP) se encuentra que la **excreción urinaria de cortisol libre** en pacientes con FM y LBP es **menor** en comparación con los controles, y sólo los pacientes con FM presentan **niveles bajos** de globulina fijadora de corticoesteroides (CBG) y de **cortisol sérico basal** en comparación con los controles. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de cortisol libre fueron similares en los tres grupos. No existen diferencias en el número de los GR entre los tres grupos. Los pacientes con FM presentan un **hipocortisolismo leve**, con un **aumento de la resistencia de retroalimentación de cortisol** en combinación probablemente con una reducción de la síntesis o liberación de CRH en el hipotálamo (Lentjes EG, 1997). A pesar de los resultados observados en estos últimos años, el papel de los receptores de los glucocorticoides y mineralocorticoides (MR) en la regulación de CRH en los pacientes con FM queda sin resolver (Lentjes EG, 1997).

A finales de la década de los noventa hay una evidencia firme de que el TDM se acompaña de aumento de la actividad basal del (HPA), evaluado a través de los niveles de

cortisol urinario/24 horas (UC). En cambio en la FM a pesar de existir también cambios en la actividad basal del HPA existe una **disminución en los niveles de cortisol urinario/24 horas** (Maes M, 1998), (Crofford LJ, 1996).

Maes y colaboradores estudian la excreción de UC/24 horas en pacientes con FM, TEPT y TDM, y un grupo control. Se utiliza para estudiar la severidad de los síntomas depresivos la Escala de Depresión de Hamilton, y la severidad de la FM se mide a través de una escala de dolor. La gravedad del TEPT se evalúa por medio de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI). Los pacientes con TEPT y TDM obtienen niveles mayores en la excreción del UC/ 24 horas que los controles y los pacientes con FM. El 80% de los pacientes con TEPT y el 80% de los pacientes con TDM aumentan los niveles de UC con una especificidad del 100% (sin diferencias significativas entre ambos grupos). No se encuentran diferencias significativas en la excreción de UC/24 horas entre los pacientes con FM y los controles (Maes M, 1998). No se obtienen correlaciones significativas entre el UC/24 horas y los síntomas depresivos en ninguno de los grupos, y en la FM no se encontró correlaciones significativas entre el UC/ 24 horas y la intensidad del dolor (Maes M, 1998).

Para estudiar la función de la corteza suprarrenal basal se mide principalmente el UC/24 horas. Griep estudia pacientes con FM primaria, pacientes con dolor crónico no inflamatorio lumbar (lumbalgia), y controles sanos sedentarios. Les administra 100 microgramos de CRH, se les realiza la prueba de supresión con dexametasona (DST), y a la mañana siguiente se les inyecta ACTH para probar la sensibilidad de la corteza suprarrenal (Griep EN, 1998). Los dos grupos de pacientes presentan niveles de UC/24 horas significativamente menores que en el grupo control. Tras la administración de ACTH los niveles de cortisol no son significativamente distintos en los pacientes y el grupo control, pero los pacientes con FM sí presentan niveles de **cortisol basal plasmático total significativamente menor** que los controles ($p < 0,05$) (Griep EN, 1998).

Los resultados validan los datos preliminares acerca de una disregulación del HPA en pacientes con FM **con hipocortisolemia leve, hiperreactividad tras la administración de CRH y resistencia en la retroalimentación de glucocorticoides**. Los pacientes con dolor lumbar también muestran hipocortisolemia, pero sólo una leve disregulación del HPA en comparación con los pacientes de FM (Griep EN, 1998).

La administración de ACTH y metirapone (inhibidor de síntesis de cortisol) se utiliza también para estudiar la funcionalidad del HPA en pacientes con FM. Los pacientes con fibromialgia presentan picos de cortisol inferiores respecto a los controles. Tras la administración de metirapone el 95% de los pacientes con fibromialgia tienen niveles más bajos de cortisol que en los controles. Este estudio muestra de nuevo claramente la **hipoactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal** en los pacientes con FM (Calis M, 2004).

Se han encontrado también alteraciones en la **variación del patrón de producción de cortisol** en pacientes con FM. En individuos sanos los picos de producción de cortisol son sobre todo en vigilia, y luego, salvo la tras las comidas, la producción cae hasta la madrugada. En pacientes con FM este patrón se rompe siendo los niveles más bajos de cortisol al despertar, y mostrando una mayor desorganización durante el día sin una caída tan importante durante la noche. Los individuos sanos en los que se detecta este patrón tienen más riesgo de desarrollar posteriormente dolor crónico generalizado, fatiga, depresión, e incluso aumento de mortalidad en pacientes con cáncer (Maletic V, 2009).

Cortisol basal. El cortisol medido nada más despertar es que el que significativamente más disminuido se encuentra en los pacientes con FM. Mediciones de los niveles de cortisol plasmático en pacientes con FM en ocho momentos distintos siempre muestran niveles **inferiores** en comparación con los controles, siendo más pronunciada la diferencia por la mañana. Los pacientes con FM presentan niveles más altos de ansiedad, depresión y neuroticismo, mayor número de quejas somáticas y psicológicas, y mayor percepción del estrés (Riva R, 2010). La mayoría de los estudios publicados encuentran niveles de hipocortisolismo basal en los pacientes con fibromialgia (Gur A, 2004) (Tak LM, 2011).

No se han encontrado diferencias en los niveles de cortisol respecto a la duración de los síntomas o respecto a los años de diagnóstico de la FM, ni tampoco entre la función del HPA y el índice de masa corporal (Riva R, 2010), (Steptoe A, 2004).

A nivel morfológico no se han encontrado diferencias en la glándula adrenal. El tamaño de la glándula adrenal no muestra diferencias significativas frente al tamaño del grupo control (Calis M, 2004).

Pero no todos los estudios muestran la misma respuesta tras las pruebas de estimulación del HPA. Estudios realizados por Wingefeld con 0,5 mg de dexametasona obtienen resultados contrarios. No encuentra diferencias en los niveles de cortisol y de ACTH basal entre los pacientes y los controles, y tras el DST los pacientes con FM presentan una mayor supresión de cortisol y un mayor cociente ACTH/cortisol que los controles. El porcentaje de supresión de cortisol el autor obtiene que se correlaciona con el dolor y la fatiga, y el cociente ACTH/cortisol se correlaciona con el nivel de estrés y ansiedad. No se detectan diferencias en los niveles de ACTH tras el DST (Wingefeld K, 2007), (Wingefeld K, 2008). Años más tarde observa niveles superiores de cortisol salival tras el DST en comparación con el grupo control, pero solo en los pacientes que presentan de manera comórbida TDM. No obtiene correlaciones positivas entre los niveles de cortisol y distintas características clínicas como el umbral del dolor a la presión o al calor, pero si encuentra correlación positiva entre dichos niveles y la gravedad de los síntomas depresivos (Wingefeld K, 2010).

HPA, Fibromialgia y Trastorno depresivo mayor

Un grupo de pacientes que presenta características propias es el que asocia fibromialgia y Trastorno depresivo mayor (TDM). Este grupo de pacientes presenta niveles más altos de cortisol tras la prueba de DST (1 mg). Pero pacientes con FM sin depresión asociada no presentan diferencias significativas en los niveles de cortisol respecto al grupo control. En los pacientes con FM sin depresión sólo un 3,7% no suprime el cortisol. En el grupo control el 100% de los pacientes suprimen la producción de cortisol. Las tasas de no supresión de los pacientes con FM y depresión asociada son muy cercanas a las tasas de no supresión en pacientes con TDM (40-60%) (Ataoglu S, 2003).

Cuando el estrés es crónico existen niveles más bajos de cortisol en la saliva. Estudios en pacientes con Síndrome somático funcional (SSF) muestran una respuesta del HPA hipo o hiperreactiva tras las pruebas de estimulación según las características clínicas de los pacientes (Mutusuura, 2009). Mutusuura realiza un estudio con 45 pacientes con SSF, de los cuales 6 tenían FM. El HPA presenta una respuesta hiperfuncional cuando el estado depresivo del paciente no es muy acentuado, y una **respuesta hipofuncional cuando el estado depresivo es grave**. La correlación negativa entre el cortisol libre de la mañana y el estado

depresivo es propia de los pacientes con SSF, pero no de los pacientes simplemente deprimidos (Mutusuura, 2009).

Un meta-análisis realizado por Tak y su grupo investiga acerca del hipocortisolismo presente en los pacientes con SSF (incluyó la revisión de 85 estudios). Sólo se encuentran reducciones significativas de los niveles de cortisol en los pacientes con Síndrome de fatiga crónica y en mujeres con FM, pero no en el Síndrome de colón irritable por ejemplo. Estos resultados indican que la FM y el SFC tienen una etiología parecida, y este autor recuerda que no se puede generalizar y decir que los SSF presentan hipocortisolismo (Tak LM, 2011).

Estudios en pacientes con Síndrome de fatiga crónica obtienen las mismas alteraciones en el HPA que las observadas en los pacientes con FM (Demitrack MA, 1998).

Las alteraciones en el HPA tienen gran relevancia clínica, incluso a nivel del tratamiento a elegir. El hipocortisolismo y la disminución de la secreción diurna de cortisol se asocian a peor respuesta a la terapia cognitivo conductual de pacientes con fatiga crónica, lo que indica que el perfil neuroendocrino es importante para elegir la terapia. Aun no se sabe con certeza si estas alteraciones neuroendocrinas son causa o consecuencia (Tak LM, 2011). Tampoco se conoce con exactitud cómo las alteraciones en el HPA producen los síntomas de la FM pero se sabe que las intervenciones que conllevan mejoría sintomática en estos pacientes (ejercicio, antidepresivos tricíclicos, ISRS, etc) afectan directa o indirectamente al eje (Crofford LJ, 1998).

Fibromialgia y ciclo reproductivo de la mujer.

Parece claro que la presencia de FM guarda relación con el ciclo evolutivo reproductivo de la mujer siendo más frecuente su aparición en mujeres peri y postmenopáusicas. La FM estaría en relación con un descenso de los estrógenos. Gur y su grupo miden las hormonas FSH, LH, estradiol, progesterona, prolactina y el cortisol en mujeres con FM y comparan los resultados con controles sanos. No encuentran diferencias en los niveles de las hormonas pero sí en los niveles de cortisol que son inferiores en los pacientes con FM, y obtiene una correlación positiva entre los niveles de cortisol y el número de puntos dolorosos en los pacientes con FM (Gur A, 2004). Al incluir en el estudio a

pacientes con Síndrome de fatiga crónica se obtienen los mismos resultados, es decir no se encuentran diferencias entre los niveles hormonales de los tres grupos, y al igual que los pacientes con FM presenten niveles basales de cortisol inferiores al grupo control (Gur A, 2004).

Cuando se tienen en cuenta la presencia de síntomas depresivos sí se encuentran diferencias respecto a los niveles hormonales. En pacientes con FM con baja puntuación en síntomas depresivos se encuentran niveles superiores de LH frente a los controles. Podría postularse que **la presencia de síntomas depresivos podrían estar en relación con niveles bajos de cortisol y de LH**, o podría ser que los niveles bajos de cortisol a primera hora contribuyesen a la aparición de síntomas depresivos en la fibromialgia. Sería importante no sólo el estudio del HPA sino también del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal en los pacientes con FM para entender su patofisiología (Gur A, 2004).

En el año 2005 se estudió la función del HPA en pacientes con dolor crónico generalizado (131), y en pacientes sin dolor crónico pero con somatizaciones (267), considerados como de riesgo para acabar padeciendo dolor crónico. Se les midió el cortisol en saliva y se les administró 0,25 mg de DST. Los dos grupos de pacientes presentaron niveles inferiores de cortisol basal en saliva, y niveles más altos de cortisol en saliva tras la DST, respecto al grupo control. Cuanta más angustia psicológica mayores niveles de cortisol post DST. Pero no se asoció la angustia psicológica con los niveles de cortisol pre DST (McBeth J, 2005).

Correlaciones

Como se ha expuesto anteriormente en los distintos estudios revisados se han encontrado correlaciones significativas entre resultados biológicos (niveles cortisol, y de otras hormonas) y ciertas variables psicológicas. Entre estas correlaciones destacan las siguientes:

-Las alteraciones en el patrón de secreción de cortisol (niveles plasmáticos bajas a primera hora, desorganización en la secreción, etc.) en individuos sanos se correlaciona con un posible

desarrollo posterior de dolor crónico generalizado, fatiga, depresión e incluso aumento de la mortalidad (Maletic V, 2009);

-el porcentaje de supresión de cortisol se relaciona con el dolor y la fatiga (Wingenfeld K, 2007);

-el cociente ACTH/cortisol se asocia a niveles de estrés y ansiedad (Wingenfeld K, 2007);

-los niveles de cortisol plasmáticos se correlacionan con la gravedad de los síntomas depresivos (Wingenfeld K, 2010) y con el número de puntos dolorosos (Gur A, 2004).

-En los pacientes con SFC el hipocortisolismo se correlaciona con peor respuesta a la terapia cognitivo-conductual, al igual que la liberación disminuida de cortisol durante el día (Tak LM 2011). Es decir existe una correlación positiva entre niveles bajos de cortisol y respuesta a la psicoterapia.

-En pacientes con dolor crónico generalizado se asocia de manera estadísticamente significativa los niveles de cortisol tras el test de dexametasona 0,25 mg con niveles de angustia psicológica (Mc Beth J, 2005).

No se han encontrado correlaciones significativas entre los niveles de cortisol y la duración de los síntomas o la duración del diagnóstico de la FM. No se han encontrado tampoco correlaciones entre el Índice de masa corporal y la función del HPA (Steptoe A, 2004).

No se obtienen correlaciones significativas entre el UC/24 horas y los síntomas depresivos en pacientes con FM, ni con TEPT, ni controles sanos. En la FM, no se encontró correlaciones significativas entre el UC/ 24 horas y la intensidad del dolor. En el TEPT no se encontró correlaciones significativas entre UC/ 24 horas y la gravedad de la depresión ni de la ansiedad (Maes M, 1998). Los niveles de cortisol no se asocian con características clínicas como el umbral del dolor a la presión o al calor (Wingenfeld K, 2010).

La correlación negativa entre el cortisol libre de la mañana y el estado depresivo es propia de los pacientes con SSF, pero no de los pacientes simplemente deprimidos (Mutusuura, 2009).

6. Otros trastornos psiquiátricos y eje hipotalámico-hipofisario adrenal.

6.1. Trastorno depresivo y HPA

Los primeros estudios los realiza Carroll (Carroll BJ, 1981) quien describe la ausencia de supresión de la secreción de cortisol tras administrar 1 mg de dexametaxona en pacientes melancólicos, hallazgo que él mismo sugiere en publicaciones precedentes. En la depresión el HPA estaría alterado a un nivel suprahipofisario con un déficit de control noradrenérgico, uno de los neurotransmisores clásicos supuestamente afectados en la depresión. El autor sitúa la sensibilidad diagnóstica del DST alrededor del 90% en la depresión melancólica

Desde los trabajos originales de Carroll los hallazgos son muy variables y actualmente pocos grupos sitúan la sensibilidad del test de dexametasona por encima del 55%. Se reflexiona acerca de la posibilidad de que la causa de la falta de supresión del cortisol por la dexametaxona sea de origen suprarrenal, es decir secundaria a una activación simpaticosuprarrenal primaria y sin relación con el control suprahipotalámico del eje HPA. Es probable que ambas alteraciones central y periférica coincidan en los pacientes melancólicos, tal como sugieren en algunos estudios (Maes M, 1991).

La respuesta anormal tras el DST se encuentra en el 45% de los depresivos. La especificidad del test es muy variable en función de la población que se elija, llegando hasta un 80%. Su resultado varía dentro de la depresión en función del tipo de síntomas presentes, siendo anómala en el 50% de las depresiones psicóticas con melancolía, en el 23% de las depresiones menores, y en el 10% de las reacciones de duelo. Podría considerarse como un marcador de endogeneidad en las depresiones (Toscano M, 1983), (Zimmerman M, 1986).

Hay autores como Mello que no consideran el test de dexametasona la prueba más indicada para estudiar el HPA. Para este autor los pacientes con episodios depresivos tienen

hipercortisolismo pero no todos tienen alteración del HPA, y las alteraciones del HPA dependerían de múltiples factores, como la gravedad o el tipo de depresión, el genotipo, la historia de antecedentes traumáticos, el temperamento o la resiliencia (Mello AF, 2007). Investigaciones realizadas en pacientes con episodios depresivos psicóticos muestran un HPA hiperactivo y en cambio otros cuadros depresivos no muestran alteración del HPA (Mello AF, 2007). En pacientes con cuadros depresivos tras un ictus no se han encontrado diferencias en el HPA en comparación con el grupo control tras la realización del DST y la administración de TRH (Dam H, 1994).

Muchos autores sugieren que el hipercortisolismo en pacientes con TDM se debe a una sobreproducción de CRH liberada desde el núcleo paraventricular del hipotálamo cuando detecta amenaza potencial para el organismo. Existiría además en estos pacientes una disminución en la sensibilidad de los receptores glucocorticoideos (Maletic V, 2009).

Un meta análisis realizado en el 2009 examina la actividad del HPA en pacientes niños y jóvenes deprimidos y su respuesta al DST. La respuesta anómala al test de supresión (escasa retroalimentación negativa), los niveles más altos del cortisol basal y la respuesta hiperactiva ante estresores psicológicos indican una alteración del HPA y de la producción de CRH, pero con una sensibilidad intacta a nivel pituitario y adrenal (López-Duran NL, 2009). A diferencia de lo publicado con anterioridad, no se encuentran diferencias significativas por la edad. Tampoco se encuentran diferencias entre los pacientes y el grupo control tras la administración de CRH (López-Durán NL, 2009).

Aún no está claro si la alteración del HPA es un factor de riesgo para la depresión posterior o un reflejo de los estados depresivos. Existe una reducción de los niveles de cortisol tras la remisión del episodio depresivo mayor, lo que indicaría que el eje se recupera cuando se cura el trastorno afectivo, pero también hay datos de que la disregulación está presente antes de que aparezca el episodio depresivo, siendo considerado entonces, como factor de riesgo para presentar futuros episodios depresivos (López-Duran NL, 2009).

Los resultados no son concluyentes. El conocimiento actual se dirige hacia la idea de que el hipercortisolismo está relacionado con algunos casos específicos de depresión, y que puede depender de la severidad de la enfermedad, del genotipo, de la presencia de estresores

en la biografía, etc. No sólo las alteraciones en el HPA son las responsables de la depresión, sino muchos otros factores. Lo que sí parece claro es que las alteraciones que se han encontrado del HPA en el TDM podrían ser una de las causas de la enfermedad, y no una consecuencia. Esto se justifica por la presencia de la alteración en familiares de primer grado de TDM, y la persistencia de la alteración durante cuatro años tras la remisión del cuadro (Mello AF, 2007).

Para estudiar si existen diferencias en los niveles hormonales entre los pacientes con un episodio depresivo mayor y los pacientes que lo han sufrido con anterioridad, se realiza un estudio con 1600 pacientes. Un grupo presenta en la actualidad un Episodio depresivo mayor y el otro grupo ha sufrido un Episodio depresivo mayor hace más de seis meses. Se les compara con un grupo control sin antecedentes afectivos y se les mide el cortisol salival en distintos momentos del día y de la noche, y los niveles de cortisol tras el DST con 0,5 mg de dexametasona (Vreeburg SA, 2009).

No se obtienen relaciones significativas entre las características de la depresión (gravedad, cronicidad, antecedentes de traumas en la infancia) y la función del HPA, salvo en los casos que presentaban de manera comórbida ansiedad, presentando en este caso una correlación positiva entre los niveles de cortisol a primera hora y la gravedad e intensidad de los síntomas depresivos. Los niveles de cortisol a primera hora de la mañana son significativamente más elevados en ambos grupos de pacientes que en el grupo control, y por la noche sólo se encontraron elevados en los que sufren el episodio depresivo mayor. No se encuentran diferencias en los niveles de cortisol postdexametasona en los dos grupos de pacientes. Los pacientes con Trastorno depresivo recurrente presentan niveles de cortisol más altos por la noche y niveles muy altos de cortisol tras el DST (Vreeburg SA, 2009).

Trastorno depresivo mayor asociado a Trastorno de estrés postraumático

Se han realizado estudios comparando los pacientes que tienen **Trastorno de estrés post-traumático (TEPT) asociado a un episodio depresivo**, y los que únicamente tienen TEPT. Cuando las patologías se encuentran asociadas presentan niveles de cortisol más bajos en la madrugada y mayor cociente ACTH/cortisol en comparación con el grupo control. El grupo con TEPT sin episodio depresivo asociado no muestra diferencias significativas.

Ninguno de los dos grupos de pacientes presentan diferencias respecto al grupo control en los niveles basales de DHEA-S (dehidroepiandrosterona), niveles de cortisol, y niveles de cortisol tras la prueba de dexametasona. Una anomalía en el centro de regulación de los glucocorticoides podría explicar la disfunción del HPA de este subgrupo (Vythilingam M, 2010).

Existen diferencias en la funcionalidad del HPA tras las pruebas de estimulación del eje entre los pacientes deprimidos y los pacientes con TEPT. El cortisol se encuentra elevado en los pacientes deprimidos tras la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona. El ACTH tras la administración exógena de CRH se encuentra disminuido en ambos grupos, y el número de receptores glucocorticoides en linfocitos está disminuido en los pacientes con depresión y aumentado en TEPT. Se muestra la tendencia a una supresión exagerada en el TEPT con DST de 1mg (Yehuda R, 1991).

Posteriormente el mismo autor utiliza 0,5 mg de dexametasona, encontrando que los pacientes con TEPT siguen suprimiendo pese a que a esta dosis no era esperado inicialmente que lo hicieran, por lo que se consideró esta nueva versión de una prueba clásica (Yehuda R, 1993). Estas diferencias entre pacientes con depresión y con TEPT pueden estar complicada por la historia vital previa, así tras un trauma desarrollan hipersupresión los que clínicamente presentan estrés postraumático, y los que presentan depresión mayor pero cuentan con traumas previos importantes. Los depresivos que no presentan antecedentes traumáticos no suprimen y presentan niveles de cortisol superiores al otro grupo de pacientes tras el DST (Yehuda R, 2004).

DST como prueba predictiva en el Trastorno depresivo mayor.

Se ha estudiado la capacidad predictiva del DST, es decir su uso como marcador pronóstico. En este sentido algunos autores encuentran una relación entre la respuesta al tratamiento antidepresivo y la falta de supresión en la producción de cortisol tras el DST (Brown WA, 1979), (Fraser AR; 1983). Estos autores afirman que cuando tras el DST no existe disminución del cortisol, se supone un déficit en el control noradrenérgico del HPA, y eso podría indicar una mejor respuesta antidepresiva a fármacos con actividad agonista NA tipo imipramina.

Sin embargo otros autores no pueden corroborar estos resultados. Un grupo de investigadores (Georgotas A, 1986) estudia a 72 pacientes ambulatorios afectados de TDM y no encuentran ninguna relación entre los resultados del DST y la respuesta al tratamiento con nortriptilina o fenelcina.

Hay datos que relacionan el mal control en la secreción de cortisol tras el DST, con una mayor respuesta terapéutica a la combinación de antidepresivos con litio en cuadros depresivos refractarios (Alvarez E, 1997). Otros autores (Joyce P, 1986) no encuentran esta relación.

Parece que las áreas de mayor potencial en la utilización del DST como prueba pronóstica son en la predicción de la actividad suicida, la predicción de recaídas y el diagnóstico diferencial (Hirschfeld RM, 1983).

HPA y otros cuadros depresivos

En el caso de la **depresión psicótica** la sensibilidad del DST se sitúa entorno al 67% y supone la más clara distinción biológica entre enfermos psicóticos y no, con una mayor alteración a favor de los primeros (Carroll BJ, 1981), (Nelson JC, 1997). Además en los cuadros depresivos psicóticos la concentración de cortisol es mucho más alta incluso que la de los depresivos no psicóticos con una respuesta al DST anormal (Nelson JC, 1997). Hay autores sin embargo que no encuentran estas diferencias (Ayuso-Gutierrez JL, 1985), (Lu RB, 1988), (Maj M, 1990).

En la **depresión atípica** en contraste con el hipercortisolismo basal clásicamente observado en las melancolías, los pacientes presentan un menor nivel basal (Geraciotti TD, 1992). Presentan un nivel de cortisol tras el DST más bajo que otras depresiones (melancólicas y psicóticas) (Levitan RD, 2002).

Parece ser que una menor disfunción del sistema noradrenérgico en las depresiones atípicas sería la causa de una respuesta más elevada de cortisol con 75 mg de desimipramina (inhibidor selectivo relativo de receptación de norepinefrina) con respecto a otras depresiones

(Asnis GM, 1995), (McGinn LK, 1996). Esto se correlacionaría con la menor respuesta a los tricíclicos de las depresiones atípicas (Stewart JW, 1998).

También se ha utilizado el DST para intentar diferenciar la depresión endógena de la **exógena o no melancólica**. Se realiza un estudio con pacientes deprimidos ambulatorios e ingresados (depresión unipolar o bipolar) y se administra de 1 mg de dexametasona para realizar el test de supresión. En ambos grupos de pacientes, ingresados y ambulatorios, existe mayor porcentaje de pacientes que no suprimen tras el DST en el grupo pacientes con depresión endógena. La mayoría de los pacientes con depresión exógena o no melancólica suprimen la secreción de cortisol tras la administración de dexametasona. El test de supresión con dexametasona tiene una sensibilidad del 46,2%, y una especificidad del 89,9% en la diferenciación de la endogeneidad o no del trastorno depresivo (Rush AJ, 1996).

En la **distimia** los resultados el porcentaje de no supresores tras el DST es similar al de sujetos normales y significativamente más bajo que el porcentaje de pacientes que no suprimen la secreción de cortisol entre los pacientes con TDM (Lu RB, 1988), aunque algún estudio no encuentra diferencias entre distimia y depresión mayor (Brambilla FC, 1989). Se han estudiado también los subtipos de distimia, distimia subafectiva y trastorno del espectro del carácter y aparecen porcentajes de no supresores similares a la depresión mayor, y porcentajes comparables con sujetos sanos, respectivamente (Rihmer Z, 1993). Los datos no son concluyentes y se necesitan más investigaciones.

6.2. Trastorno de personalidad y HPA

Estudios publicados hace dos décadas informan de altas tasas de respuestas no supresoras tras el DST con 1 mg de dexametasona en pacientes con características de personalidad límite, lo que sugiere una posible asociación con el comportamiento endocrino de los trastornos afectivos (Sternbach HA, 1983). Pero estudios actuales no presentan los mismos resultados como veremos a continuación.

Desde el punto de vista **dimensional** se han hecho estudios que correlacionan la respuesta al DST con ciertas variables de la personalidad estudiadas mediante el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), la Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman

(SSS) y el Inventario de personalidad de Millon (MCMI-II). Los individuos sanos con baja puntuación en neuroticismo presentan tras el DST una respuesta supresora mayor comparado con los individuos con alto neuroticismo (medido por EPQ) (McCleery JM, 2001). Se ha encontrado una asociación significativa entre los niveles de cortisol tras el DST y la puntuación en neuroticismo, lo que confirma la teoría de que los pacientes con **alta puntuación en neuroticismo presentan un HPA hiperactivo** (Zobel A, 2004).

En relación a la Escala búsqueda de sensaciones de Zuckerman, como era de esperar puntúan más alto los varones y existe una **relación inversa entre los niveles de cortisol y la puntuación en dicha escala en hombres**. Esta correlación negativa no ocurre en las mujeres, incluso tras haber ajustado los niveles de testosterona y la edad (Rosenblitt JC, 2001).

Cuando se presentan de forma comórbida TDM y Trastorno de personalidad, tras el DST existe una asociación significativa entre el grupo de **pacientes supresores** y puntuaciones más altas en las siguientes escalas del MCMI-II: **Bordeline, pasivo-agresivo, esquizoide, esquizotípico, evitativo y autoderrota** (Schweitzer I, 2001).

Los estudios **categoriales** de la personalidad muestran asociaciones significativas entre los Trastornos de personalidad y factores antropométricos y endocrinos. Las pacientes pertenecientes al cluster A presentan niveles más bajos de cortisol tras el DST comparado con la respuesta del grupo control. Este grupo de pacientes presenta un IMC y un diámetro abdominal incrementado respecto a individuos sanos. Las pacientes del cluster B tienen un mayor diámetro sagital abdominal, niveles más bajos de cortisol tras dexametaxona que los controles, y niveles inferiores de ACTH. En las pacientes del cluster C se encuentra un mayor ratio cintura /cadera (Rosmond R, 2001),

Resultados similares se han encontrado en una muestra de pacientes con intentos de suicidio reciente. Los **niveles más bajos de cortisol basal y cortisol tras el test de supresión** con dexametaxona corresponden a los pacientes con diagnóstico en el eje II cluster B (Westrin A, 2003). Hallazgos en la misma línea se han replicado en dos estudios realizados en pacientes con Trastorno de personalidad límite. El primero tras 0.5 mg de dexametasona (Grossman R, 1997), y el segundo tras 0.25 mg de dexametasona (Carrasco JL 2003). Estudios en los que se utiliza el test de supresión con 0,5 mg de dexametasona obtienen una

mayor supresión de cortisol en pacientes con Trastorno límite de la personalidad que presentan además síntomas postraumáticos comparado con pacientes con Trastorno límite de la personalidad sin patología postraumática asociada (Wingenfeld K, 2007).

Un estudio con una dosis más baja (0,25 mg) de dexametasona (Carrasco JL, 2003) presenta una **mayor supresión de cortisol en el Trastorno límite de la personalidad** sin comorbilidad asociada, en comparación con otros Trastornos de personalidad y la dosis de 0,25 mg de dexametasona demuestra una alta especificidad para discriminar un funcionamiento anormal del HPA. Los pacientes con Trastorno límite de personalidad presentan en la línea de investigaciones anteriores, **hipocortisolismo basal**. El 64 % de los pacientes responden como supresores completos, en comparación con el 20 % de los pacientes con otros Trastornos de personalidad. El aumento de la sensibilidad en el mecanismo de retroalimentación del HPA en los pacientes con Trastorno límite de la personalidad, tan parecido al que presentan los pacientes con TEPT, sugiere el importante papel que juegan los antecedentes traumáticos en la patogenia del síndrome (Carrasco JL, 2003)

Carrasco y su grupo estudian a los pacientes con **TLP sin TEPT asociado**. Los pacientes con TLP presentan **mayor supresión del cortisol** tras el test con 0,25 mg de dexametasona frente a los controles (Carrasco JL, 2007). Solamente el 34% de los pacientes con TLP no suprimen la producción de cortisol frente al 89% de los controles (Carrasco JL, 2007). Estos datos se obtienen en pacientes con conductas repetitivas auto-agresivas por lo que no debe generalizarse a todos los Trastornos de personalidad tipo límite.

6.3. Trastorno de Conducta Alimentaria y HPA

En pacientes con Trastornos de la conducta alimentaria (TCA) también se ha estudiado la respuesta al DST.

Con niveles de 0,5 mg de dexametasona estos pacientes se comportan como los TEPT, es decir con una **marcada supresión en la respuesta del cortisol** lo que lleva a pensar en la posible relación entre los síntomas de la patología alimentaria y los antecedentes traumáticos sufridos en la infancia (Díaz-Marsá M, 2007).

Para aumentar la especificidad y reducir el número de falsos positivos, se utilizan dosis de 0,25 mg y se obtienen un 33,3% de pacientes con TCA que suprimen marcadamente los niveles de cortisol. Estos resultados se asocian a la existencia de antecedentes traumáticos en la infancia, y rasgos impulsivos de personalidad. Además con 0,25 mg de dexametasona, se detectan mayores diferencias que con dosis de 0,5 mg (Díaz-Marsá M, 2007).

En otro estudio se obtiene una tasa de no supresión en un 58% de pacientes bulímicas tras el DST. La falta de supresión es más frecuente en los pacientes que además presentan TDM y que tienen un peso inferior a la normalidad (Pérez EL, 1988)

6.4. Trastorno de Estrés Postraumático y HPA

Los pacientes con Trastornos de Estrés Postraumático (TEPT) presentan en la mayoría de los estudios **hipocortisolismo basal** (Morris MC, 2012).

Tras los ataques del 11-S, se comparan a nivel biológico mujeres que se han quedado viudas, con mujeres que no han sufrido pérdidas, y se siguen durante dos años. Tras el atentado se les mide el cortisol salival y se les hace el DST. El grupo de las mujeres viudas desarrollan en mucha mayor proporción TEPT (68,1%, frente al 0%). Además la prevalencia del TDM también es mayor en el primer grupo (45.5% versus 9.5%). Con los meses, las viudas que desarrollan **TEPT sin TDM asociado**, presentan una **mayor supresión del cortisol** tras el DST en comparación con las mujeres que no presentan trastornos psiquiátricos, lo que indica una mayor sensibilidad en los receptores glucocorticoideos de estos pacientes (Pfeffer CR, 2009). Las diferentes respuestas a la prueba de dexametasona tras un acontecimiento traumático pueden ser consideradas como marcadores importantes para el futuro desarrollo o no de TEPT (Handweger K, 2009).

Otro estudio vuelve a obtener resultados que muestran una correlación positiva entre los niveles de cortisol salivares a las 16:00 pm del segundo día tras el acontecimiento traumático y el desarrollo a los seis meses de un TEPT. En cambio existe una **correlación inversa entre los niveles de cortisol salival a primera hora el segundo día tras un acontecimiento traumático, y el desarrollo posterior de TEPT** a los seis meses. Por otro lado existe una correlación positiva entre los niveles bajos de cortisol salival tras el

acontecimiento traumático y el desarrollo del TEPT al mes y a los seis meses. Al mes del acontecimiento traumático el 70% de los pacientes que han desarrollado TEPT suprimen en un 90% los niveles de cortisol basal (DST 0,5mg) tras la administración de dexametasona en comparación con un 25% de pacientes sin TEPT que suprimen. No se encuentran diferencias entre los dos grupos en los niveles de cortisol urinario. Un aumento de la supresión del cortisol tras el test de dexametasona puede ser un marcador temprano para el desarrollo del TEPT (McFarlane AC, 2011).

Diverso estudios de **pacientes** que han sufrido un TEPT, o de **familiares** de TEPT (por ejemplo descendientes de pacientes con TEPT tras el Holocausto), presentan una **marcada supresión** del cortisol tras la administración de dexametasona, además de **niveles bajos de cortisol** en orina y en saliva (de Kloet CS, 2006), (Yehuda R, 2008).

La administración de **hidrocortisona** a pacientes con SFC o TEPT demuestra un efecto antidepresivo con mejoría de otros síntomas. Se observa que la administración de hidrocortisona en pacientes que están en la UVI reduce las tasas de pacientes que posteriormente desarrollan un TEPT. A los veteranos de guerra también se les ha administrado hidrocortisona y han mejorado en la memoria episódica y de trabajo. Se ha detectado como factor de riesgo de la aparición de FM tras un accidente de tráfico, los niveles bajos de cortisol que inicialmente favorecerían la aparición de TEPT (Maletic V, 2009)

6.5. Enfermedad de Alzheimer Y HPA

En los años 90 ya se estudia la posible relación biológica entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y el Trastorno depresivo. Los pacientes con EA presentan tasas de **no supresión** en la producción de cortisol tras el test de dexametasona comparables a los pacientes con TDM. Se ha encontrado también relación entre los niveles de cortisol postdexametasona y la gravedad de la demencia, pero únicamente en los varones (Molchan SE, 1990).

6.6. Trastorno Obsesivo-Compulsivo Y HPA

Los datos en el Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) son muy variables entre los distintos trabajos. La tasa de no supresores va desde el 0% hasta un 41%, (Schlesser MA, 1980), (Lieberman JA, 1985), (Monteiro W, 1986), (Vallejo J, 1988), (Insel TR 1982), (Cottraux JA, 1984), (Insel TR, 1984).

Parece que las diferencias en el DST se deben a la presencia o no de un trastorno afectivo sobreañadido. En un estudio 3 de los 5 pacientes no supresores (17%) cumplen criterios del DSM-III-R de TDM y todos ellos tienen puntuaciones en el test de Hamilton de depresión superiores a 17, además de una elevada correlación entre éstas y los niveles de cortisol postdexametasona, todo lo cual indica una mediatización de la depresión en los resultados del DST (Vallejo J, 1988).

6.7. Conducta suicida y HPA

Se está iniciando también estudios de la funcionalidad del HPA en pacientes suicidas y alcohólicos (Sher L, 2006).

La conducta suicida se ha asociado a **hiperactividad del HPA** y la **falta de supresión** tras la administración de dexametasona puede tener relación con posibles suicidios posteriores. Los pacientes con antecedentes de comportamientos autolíticos severos presentan **niveles altos de cortisol** en orina y en plasma, y mayores tasas de respuestas no supresoras tras dexametasona, comparados con pacientes sin historia de intentos autolíticos (Sher L, 2006). En pacientes depresivos con intentos autolíticos o simplemente ideación autolítica, se han encontrado niveles bajos de ACTH y de cortisol tras la administración de CRH y dexametasona (Pfenning A, 2005).

Se ha encontrado una estrecha relación entre la respuesta anómala en el DST y la presencia de actos suicidas (Coryell W, 1981), (Banki CM, 1983), (Targum SD, 1983), (Banki CM, 1984), (Robbins DR, 1985), (Norman HW, 1990).

Múltiples estudios apuntan hacia el elevado **valor predictivo de la respuesta no supresora tras el DST** en relación a una posterior realización de tentativa o acto suicida (Coryell W, 1981), (Targum SD, 1983), (Banki CM, 1984), (López-Ibor JJ Jr, 1985), (Robbins

DR, 1985), (Coryell W, 1990). Incluso se ha observado que existe una cierta **asociación temporal** entre la respuesta anómala y la conducta suicida (Beck-Friis J, 1981) y se ha propuesto incluso que el DST incrementa la posibilidad de conducta suicida por activación psicomotora. Sin embargo en otros estudios (Coryell W, 1982), (Kronfol 1982) rechazan la existencia de cualquier relación causal entre conducta suicida y el DST, e incluso afirman una baja sensibilidad de la DST para detectar conducta suicida. Hay autores que relacionan una respuesta anómala en el DST y la conducta suicida sobre todo en pacientes depresivos (Dam H, 1985), (Ayuso-Gutierrez JL, 1987), (Pitchot M, 1995).

6.8. Trastorno de ansiedad y HPA

Se han encontrado trabajos con resultados parecidos a los encontrados pacientes con Trastornos depresivos, incluso no se han encontrado diferencias entre los resultados de pacientes con Trastorno depresivo y pacientes con Trastorno depresivo asociado a Trastorno de angustia (Grunhaus L, 1987).

Pero la gran mayoría de los estudios encuentran una baja proporción de respuestas no supresoras tras el DST en los pacientes con Trastorno de angustia, que oscilan alrededor del 15 % (Curtis GC, 1982), (Lieberman JA, 1983), (Sheehan DV, 1983), (Goldstein S, 1987).

De todas formas hay que tener en cuenta el resultado del estrés sobre el DST. Hasta un 47,5% de sujetos prequirúrgicos sin historia psiquiátrica presentan respuesta no supresora al DST. Probablemente las cifras elevadas de respuesta no supresora en estos pacientes reflejan un estrés inespecífico (Ceulemans DL, 1985). Se obtienen relaciones significativas entre la no supresión y la presencia de más síntomas de ansiedad, más incapacidad social y laboral, y una mayor frecuencia de depresión comórbida. (Coryell W, 1991).

6.9. Esquizofrenia y HPA

Una respuesta no supresora del cortisol tras el DST ha sido encontrada extensamente en los pacientes esquizofrénicos. Su etiología no está clara, podría estar relacionada con síntomas depresivos o con síntomas negativos (Ismail K, 1998). Sin embargo algunos autores

encuentran unas tasas similares de no supresión en pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos (56%) y negativos (53%) (Pivac N, 1997).

Ciertos autores no han encontrado relación entre comportamiento suicida en estos pacientes y la respuesta no supresora (Lewis CF, 1996). En cambio otras investigaciones muestran datos contrarios como el estudio realizado por Plocka-Lewandowska (Plocka-Lewandowska M, 2001). Los valores de cortisol basal y cortisol postdexametasona son más altos en pacientes con esquizofrenia e intentos de suicidio previos. Los valores de cortisol basal también son más altos en los que van a hacer un intento en el futuro. En más de la mitad de los pacientes con intentos de suicidio se encuentra una respuesta no supresora, mientras que cuando no existen antecedentes de suicidio no aparece respuesta no supresora (Plocka-Lewandowska M, 2001).

En los primeros episodios de esquizofrenia el tratamiento a corto plazo produce un descenso en la cortisolemia y en la tasas de no supresión, incrementándolas al año de seguimiento. Las tasas de no supresión en la esquizofrenia están influidas por la fase de la enfermedad y el tratamiento farmacológico pautado. El deterioro del mecanismo del feed-back del eje se ve influido por la fase de la enfermedad (Cesková E, 2006).

JUSTIFICACIÓN

Desde hace aproximadamente medio siglo hemos asistido a un aumento de patologías de gran repercusión social aunque sin etiología ni tratamiento claros, pero con un enorme coste económico.

Una de estas enfermedades es la Fibromialgia (FM). Hace más de 150 años autores alemanes hablaban de “reumatismo tisular” (Frieriep R, 1843), más tarde se acuña el término “fibrositis” (Gowers WR, 1904), y a finales de los años 30 aparecieron los términos “Síndrome miofascial”, y “reumatismo psicógeno”. El concepto Fibromialgia lo utilizan por primera vez Smythe y Moldofsky, y describen un cuadro de dolor crónico de origen musculoesquelético con la existencia de lugares específicos donde el umbral del dolor es más bajo (< 4 kg) que en los controles, que llamarían “puntos dolorosos”, asociado a una alteración de la fase 4 del sueño (Smythe HA, 1977).

En los años noventa, se incluye la FM dentro de los llamado “Síndromes disfuncionales” junto a otras patologías que presentaban características clínicas comunes y respuesta a agentes serotoninérgicos o noradrenérgicos, proponiendo como hipótesis la existencia de una disfunción neuroendocrina-inmune (alteraciones de neurotransmisores y hormonas) que establecía un nexo entre todas ellas (Yunus MB, 1994).

En 1990 se establecen los criterios diagnósticos de la Fibromialgia por el **Colegio Americano de Reumatología** (Wolf F, 1990): presencia de dolor generalizado de más de tres meses de duración, lo que le convierte en un síndrome de dolor crónico, y una sensibilidad anormal a la presión digital en unas zonas típicas. Y en 1992, es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tipificándola con el código M79.0 en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) (WHO, ICD-10, 1992), siendo reconocida en 1994 por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) clasificándola con el código X33.X8a (Merskey H, 1994).

La FM ha sido incluida en las clasificaciones de las enfermedades, y ha ocupado un

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

lugar entre los reumatismos. Se puede considerar una “enfermedad nueva” dentro de la historia de la medicina, con gran repercusión a nivel social y de los medios de comunicación. **¿Pero que es la Fibromialgia?**. A pesar de estar incluida en las enfermedades Reumatológicas, muchos autores y expertos en el tema lo cuestionan.

El concepto de la FM ha cambiado muchísimo en las dos últimas décadas. Ya no se centra exclusivamente en los síntomas dolorosos, sino también en el trastorno afectivo asociado y en la fatiga, además de su intensa relación con situaciones estresantes en la infancia y vida adulta. Parece que queda claro que existe una alteración en el Sistema Nervioso Central que no es capaz de mantener las respuestas adaptativas fisiológicas ante situaciones estresantes. Como consecuencia el estrés se convierte en angustia, y la homeostasis del organismo ya no se mantiene. (Schweinhardt P, 2012).

Actualmente se discute si la FM es una enfermedad con una clara estructura orgánica, o por el contrario debería clasificarse dentro de los trastornos depresivos. Y puede ser que ambas opciones sean ciertas. La FM en general debería agruparse en los **trastornos funcionales con dolor, pero ciertos subgrupos podrían ser agrupados dentro de trastornos afectivos**. O dentro de otras patologías psiquiátricas.

Se ha conseguido explicar de manera detallada como los síntomas de la FM pueden ser secundarios a las anomalías de ciertos neurotransmisores, y como la alteración del sistema de regulación del estrés (eje hipotálamo-hipofisario-adrenal), justificaría dichas anomalías. La FM puede ser entendida como un **intento fallido del organismo para conseguir una acomodación a un entorno hostil**. La hiperactividad simpática crónica lleva a una aberrante neuroplasticidad en los ganglios de la raíz dorsal, con establecimiento de conexiones anormales entre el sistema simpático y el sistema nociceptivo. Se desarrolla entonces un Síndrome de dolor neuropático mantenido, y además se desarrolla ansiedad, insomnio, y fatiga constante. El estrés se transforma en dolor (Martínez-Lavin M, 2012).

Estos datos acerca de la etiopatogenia de la FM son esenciales para la comprensión del trastorno y su posterior tratamiento, como expone en los capítulos anteriores de este

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

trabajo. Los tratamientos en la actualidad se dirigen hacia el desarrollo del ejercicio físico (con el objetivo de paliar las consecuencias de la vasoconstricción e isquemia, y por lo tanto mitigar el dolor), y la terapia cognitivo conductual (para modificar estrategias afrontamiento) (Vierck CJ, 2012)), (Woolfolk RL, 2012).

Es imprescindible seguir investigando la etiología de la FM y su relación con el estrés y la personalidad. Entre otros motivos por la **alta prevalencia** en nuestra sociedad, el **coste económico** tan elevado que conlleva su atención y tratamiento médico, la **limitación laboral** secundaria, la presencia de **psicopatología y rasgos característicos de personalidad** y el **funcionamiento anómalo del HPA**.

- Prevalencia

En España en el año 1990 se calcula que el 13% de los pacientes que acuden a las consultas de medicina general lo padecen (Calabozo M, 1990). Unas décadas más tarde, De Miguel analiza el gasto sanitario y el consumo de recursos producido por estos pacientes y observa que los enfermos de FM son responsables de entre un **10% y un 20 % de las consultas externas de Reumatología** y, de entre el 5% y 6 % de las consultas de medicina general (de Miguel CA, 2010).

En el año 2000, el estudio EPISER (Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en la Población Española), obtuvo la prevalencia de distintas enfermedades reumáticas en una muestra representativa de la población general y observaron que la FM afectaba al **2,4% de la población** estudiada (IC 95% 1,5-3,2). Posteriormente se realizó un segundo estudio en una muestra representativa de consultas de Reumatología, y la prevalencia de la enfermedad fue del 12%. Al compararlo con los datos europeos, los datos son muy parecidos a los italianos, y algo menores que en Portugal o Alemania (de Miguel CA, 2010).

Prevalencia en otros países. En Australia, el índice de prevalencia del síndrome fibromiálgico se sitúa entre el 0,7 y el 3,2 % de la población general (Lorenzen, 1994), y en EEUU, se encontró que este índice se situaba en el 2% para ambos sexos, ascendiendo hasta un 3,4% en el caso de considerar únicamente a las mujeres (Wolfe F, 1995). Arnold sitúa en 5 millones el número de norteamericanos que sufren FM, es decir entre el 2 y el 5 % de la

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

población (Arnold LM, 2011).

Los últimos estudios publicados presentan resultados en un abanico muy amplio. Según distintos autores la prevalencia se sitúa entre el **4.7% y el 13.2%** (Smith HS, 2011), entre el **0,7 y el 20 %** (de Miguel CA, 2010), y en España entre el **2,1 y el 5,7%** de la población general adulta (de Miquel CA, 2010). En España podrían padecerla **más de un millón de individuos** (Rivera J, 2009).

Es la **causa más frecuente de dolor** osteomuscular generalizado y crónico en España (de Miguel CA, 2010).

Es la **segunda enfermedad osteoarticular más frecuente** en la práctica reumatológica. Es un trastorno persistente y debilitante, que puede devastar la calidad de vida, afectando al trabajo y a las actividades diarias, así como las relaciones familiares y de amistad. Además tiene un alto coste para la sociedad, como veremos a continuación (Arnold LM, 2011).

- Limitación laboral

La FM afecta a todas las funciones físicas diarias. Las mujeres con FM puntúan más bajo en las escalas de calidad de vida respecto a otras pacientes reumatológicas, o incluso frente a las pacientes con EPOC o Diabetes Mellitus. Tienen dificultad en subir escaleras, e incluso en caminar dos manzanas. (Smith HS, 2011)

La mayoría de los pacientes se encuentran en el intervalo de edad de 40-49 años, y es dos veces más frecuente en el medio rural que el urbano; los años de escolarización se relacionan de forma inversa a la presencia de enfermedad (4,8 en personas sin estudios frente al 0,6% en universitarios). Además presentan una **tasa de empleo más baja que la población general** (32,7 frente al 52,3%).

El absentismo en el trabajo es de 16,8 días frente a los 6,4 días de los sujetos sin FM (Smith HS, 2011).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Una escala que mide el efecto de la FM sobre la calidad de vida, es la Escala específica de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), o salud percibida, que integra aquellos aspectos de la vida directamente relacionados con el funcionamiento físico y mental y con el estado de bienestar. La mejor forma de afrontar la medida de la CVRS es haciéndolo a partir de un enfoque multidimensional. Así, debe valorarse tanto el **estado objetivo de salud, de funcionalidad y de interacción del individuo** con su medio, como los aspectos más subjetivos, que engloban el sentido general de **satisfacción del individuo y la percepción de su propia salud**. Esta última variable aunque es subjetiva es muy importante ya que de ella depende la utilización o no de recursos sanitarios.

La CVRS se encuentra alterada profundamente en los pacientes con FM y además más que en otros procesos crónicos. Así mismo, se ha visto que el ánimo deprimido en ellos es un importante factor predictor de su CVRS. Es también llamativo que la comorbilidad psiquiátrica asociada tiene mucho peso sobre la CVRS. Se ha observado que la patología mental produce más discapacidad en estos enfermos que el dolor crónico. Y se sabe además, que los trastornos del humor son mas discapacitantes que cualquier otro trastorno psiquiátrico considerado (González E, 2010).

- Coste económico

Respecto al coste económico, subrayar que en Estados Unidos, el **15% de los pacientes diagnosticados de FM reciben algún tipo de compensación económica por discapacidad** (Cathey MA, 1990). Y en un estudio suizo el 24% percibía una pensión por su problema (BengtssonA, 1986).

En Canadá la FM es responsable del 9% de los pagos que las compañías aseguradoras habían realizado en concepto de discapacidad (McCain GA, 1989). En Reino Unido, el 50 % de los pacientes había tenido que dejar de trabajar en algún momento (White KP, 1995).

El coste y uso sanitario de estos pacientes es mayor que en otros enfermos reumatológicos (Wolfe F, 1997). Se calcula que el **coste anual es de 10.911 dólares en EEUU**, siendo parecido al gasto requerido por los pacientes con Artritis reumatoide (10.716 dólares) (Smith HS, 2011).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

En el estudio ‘Costes económicos asociados al diagnóstico de fibromialgia en España’, presentado en el Congreso de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas en el año 2009, Rivera, presenta los resultados económicos realizados en 301 pacientes con FM en España. El **coste por año es de 9.982 euros**, de los cuales, 3.245 euros corresponden a los gastos sanitarios, y el resto, 6.736 euros son gastos indirectos (consecuencias respecto al trabajo). Supone un alto coste teniendo en cuenta que en España hay cerca de 1.100.000 pacientes con FM. El gasto total se encuentra al mismo nivel que la Enfermedad de Alzheimer o que el dolor lumbar crónico. Rivera afirma que estos gastos se podrían reducir, **eliminando las terapias ineficaces (y potenciando el ejercicio físico y la terapia cognitivo-conductual), y disminuyendo el número de visitas al especialista, siendo atendidos desde atención primaria** (Rivera J, 2009).

En Canadá entre un 15 y un 50% de los pacientes afectos de FM reciben remuneraciones por incapacidad laboral o bien no pueden realizar la jornada laboral habitual, hasta el punto que el 9% de los diagnósticos de incapacidades laborales están relacionados con la FM. En EEUU el 16,2% de los pacientes con FM estaban recibiendo una remuneración de la Seguridad Social, frente al 2,5% de la población general de este país y al 28,9% de los pacientes con Artritis reumatoide. Considerando todas las posibles fuentes de financiación, un 26,5% de los pacientes habían recibido o recibían algún tipo de compensación por discapacidad (Wolfe F, 1997). En Noruega La FM ha llegado a ser el diagnóstico individual más frecuente en la población femenina como causa de incapacidad permanente (Bruusgaard D, 1993).

En cambio en países como Israel o Australia, no está contemplada la FM como causa de incapacidad laboral (Wolfe F, 1997).

Desde hace unos años el grupo EULAR (European League Against Rheumatism), un equipo multidisciplinar de 19 expertos en FM de once países europeos, está trabajando para definir unos nuevos criterios diagnósticos con el objeto de mejorar la identificación de la enfermedad y de avanzar en su tratamiento. Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos realizados todavía existe gran controversia concerniente a la enfermedad principalmente debido al desconocimiento sobre su etiología, sus diversas manifestaciones clínicas y la presencia de un

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

componente psiquiátrico asociado a ella (de Miguel CA, 2010). Más adelante se desarrollarán los actuales y posibles futuros criterios diagnósticos de la FM.

- Psicopatología

La **enfermedad mental** es frecuente en los pacientes con FM. Numerosos estudios como se ha expuesto anteriormente, muestran que los enfermos de FM tienen un mayor riesgo de TDM a lo largo de la vida, observándose unas tasas de comorbilidad que oscilan entre 20% y 80%. Sin embargo, la prevalencia de depresión no es demasiado alta cuando la comparamos con otras enfermedades crónicas que causan dolor como la artritis reumatoide, e incluso en algunos estudios se observa que esta relación no parece tan clara cuando se consideran otros potenciales factores de confusión, como son la clase social baja o la presencia de otras enfermedades concomitantes. En la actualidad, se considera la hipótesis de que la FM forma parte de un espectro amplio de síndromes y situaciones clínicas que cursan con procesos de sensibilización e hipersensibilidad central, los llamados “Central Sensitivity Syndromes”. La coexistencia de la sensación de dolor generalizado con cuadros psiquiátricos, ha hecho que, recientemente, algunos reconocidos expertos, sugieran la denominación de “pseudofibromialgia” para estas formas de dolor (González E, 2010).

Las **personalidades relacionadas con la FM** son muy heterogéneas (Fietta P, 2007). Ha quedado clara la asociación entre la ansiedad y la depresión, y la FM, datos encontrados incluso en niños. Y son varias las hipótesis utilizadas para explicar la asociación entre la enfermedad mental y la FM: que las enfermedades mentales sean consecuencia de la FM; que la FM sea la expresión de una enfermedad mental subyacente; y que ambos sean causados por la misma, aunque desconocida, anomalía. Pero ninguna hipótesis consigue dar una explicación exacta (Fietta P, 2007).

Se ha planteado la FM como una expresión del neuroticismo, y al comparar pacientes con FM con pacientes con altas puntuaciones en neuroticismo pero sin enfermedad somática, se ha observado que la característica común entre ellos, aparte de puntuar alto en escalas de depresión y ansiedad, es la **dificultad para modificar conductas o adaptarse a situaciones nuevas** (Netter P, 1998).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Es preciso conocer con mayor exactitud la psicopatología comórbida de la FM, los rasgos o estructuras de personalidad más frecuentes, así como la posible existencia de trastornos mentales. Sólo así se podrá plantear un tratamiento más eficaz, o incluso una prevención.

- Eje hipotálamo-hipofiso-adrenal

La disfunción del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal es el marcador biológico más utilizado en investigación para los trastornos somáticos funcionales, y entre ellos la FM. En una de las últimas revisiones publicadas sobre el tema, Tak afirma que el hipocortisolismo sólo es significativo en las mujeres con FM, pero no en los hombres (Tak LM, 2011).

Se ha sugerido que la alteración del HPA en pacientes con FM, pueda ser la causa de la mayoría de los síntomas somáticos y psicológicos de la enfermedad. Ha sido aclarada la fuerte relación que existe entre el hipocortisolismo y los altos nivel de estrés psicológico padecido por los pacientes (Heim C, 2000), e incluso la relación entre la ansiedad medida por la Escala de Karolinska y el hipocortisolismo (Riva R, 2010).

Se ha descrito la relación que existe entre el hipercortisolismo basal y el estrés. Tras observar la importancia de los acontecimientos traumáticos en la génesis del Trastorno limite de la personalidad, se empieza a abordar la posible existencia de una hipersensibilidad de estos pacientes al estrés, como ya se había observado en el caso particular del Trastorno de estrés postraumático (TEPT), donde los estudios con dexametasona, muestran una hiperrespuesta a la supresión de cortisol con dosis de 0,5 mg. La investigación sobre pacientes con Trastornos de conducta alimentaria (TCA) revela que las mujeres TCA con mayor predominio de síntomas bulímicos, impulsividad y una mayor prevalencia de antecedentes traumáticos presentaban una hipersupresión de cortisol en el test de dexametasona.

Las concentraciones de cortisol aumentan rápidamente en situaciones de estrés físico (traumatismo, cirugía) o psíquico (ansiedad, depresión), hipoglucemia y fiebre. Dada su implicación en los mecanismos del estrés, ha sido ampliamente estudiado en los trastornos del estado de ánimo y, más recientemente, en los trastornos que cursan con una mayor sensibilidad al estrés.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

A finales de los años sesenta, un grupo de investigadores informó sobre un aplanamiento en el ritmo circadiano en pacientes deprimidos, que hasta entonces se había observado en pacientes con síndrome Cushing; no existía, pues, pico de cortisol ante un acontecimiento estresante, en concreto tras la administración fisiológica de 1mg de dexametasona. Se descubrió así la correlación existente entre el estrés y un aumento en la sensibilidad del eje HPA en trastornos en los que se suponía una baja tolerancia al estrés, como eran el trastorno de estrés postraumático y el TLP; aparecía una hiperrespuesta del eje HPA tras la administración de una dosis menor de dexametasona.

Pero **no existen datos consensuados entre los distintos autores** acerca de esta disfunción presente en la FM y su relación con la psicopatología comórbida. Hay poca información de cómo las perturbaciones del HPA y la FM pueden estar relacionadas entre sí, y provocar a su vez los síntomas dolorosos, la fatiga, los trastornos del sueño, y los trastornos psicológicos.

Es razonable intentar encontrar alguna relación entre la función del eje y las manifestaciones clínicas y psicológicas de la FM (Crofford LJ, 1998). Además es importante conocer la comorbilidad psiquiátrica incluyendo los rasgos de personalidad, por su impacto en la relación médico-paciente y por la respuesta ante el tratamiento (Rose S, 2009). El interés por el HPA y el test de dexametasona se retoma tras el hallazgo por Yehuda de hipersupresión de cortisol en el trastorno de estrés postraumático (Yehuda R, 1993), y los estudios de Carrasco en los Trastorno límite de personalidad (Carrasco JL, 2003), (Carrasco JL, 2007).

No queda claro cual es la anomalía del HPA, ni si esta es previa al desarrollo de la FM, o al revés. Tampoco se conoce con exactitud si la patología psiquiátrica presente en la FM es causa o consecuencia de la enfermedad. Y tampoco se conoce con precisión si las alteraciones del HPA y los trastornos mentales guardan algún tipo de asociación en este grupo de pacientes.

Está empezando a resultar imprescindible una formulación integrada acerca de la naturaleza, no tanto de la enfermedad sino del sufrimiento, que pueda ser compartida por todos aquellos implicados en su cuidado y que permita estructurar el tratamiento. Es decir, dado que quizás no sea sensato ni desde luego posible dejar de diagnosticar, puede que sea

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

necesario formular el diagnóstico de tal forma que encaje con la vivencia subjetiva del paciente por un lado y por otro con las formulaciones médicas. Una etiqueta que no limite posibilidades futuras de cambio y de recuperación (Diéguez M, 2009).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Las investigaciones publicadas hasta el momento, intentan relacionar los distintos grupos de personalidad con comportamientos biológicos característicos. El sistema hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA) ha sido considerado habitualmente como el transductor biológico de la respuesta al estrés. La competencia y el funcionamiento de este sistema es evaluado clásicamente mediante el test de supresión con dexametasona.

Se han obtenido resultados acerca de la funcionalidad del HPA en distintas patologías psiquiátricas como el Trastorno depresivo, el Trastorno límite de la personalidad, el Trastorno de conducta alimentaria o el Trastorno de estrés postraumático.

Hasta ahora los pacientes con respuestas hiposupresoras tras el test con dexametasona presentan niveles altos de cortisol basal (personalidades neuróticas, depresivas, cluster C), (Carroll BJ, 1984). Los pacientes TLP y TEPT presentan una respuesta hipersupresora tras el DST, y los niveles de cortisol son menores que en los controles sanos (Yehuda R, 2004), (Carrasco JL, 2003), (Carrasco JL, 2007).

Los estudios publicados en grupos de pacientes con FM coinciden en la presencia de **hipocortisolismo basal** (Griep, 1998), (Lentjes EG, 1997), (Tak LM, 2011), (Riva R, 2010). Pero no está clara la competencia y funcionalidad del eje, encontrándose respuestas variables tras el test de DST (Griep, 1993), (Lentjes EG, 1997), (Crofford LJ, 1996) (Wingenfeld K, 2010). En teoría, la presencia de hipocortisolismo basal, en la FM, debería conllevar una respuesta hipersupresora tras el DST, al igual que los pacientes con TLP y TPDS.

Junto a ello, sería esperable que las características psicológicas de las FM fueran parecidas a aquellas que se describen en relación el patrón hipocortisolismo/hipersupresión. Este patrón psicológico aparece en el TLP y TPDS y se caracteriza por inestabilidad afectiva, con hiperreactividad, elevado neuroticismo, elevada hostilidad, y bajo autocontrol conductual (Grossman R, 2003), (Carrasco JL, 2007). El perfil psicológico y de personalidad de la FM no ha sido definido, y los datos disponibles informan de características psicológicas diversas, y son todavía muy confusos.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Por lo tanto si tras este estudio se confirma un patrón biológico de hipocortisolismo basal/hipersupresión, cabría suponer que la línea psicobiológica de la FM se asemeja a la de los trastornos por inestabilidad afectiva, impulsividad, y hostilidad.

Por ello en este estudio se intentarán **correlacionar los hallazgos biológicos en el funcionamiento del HPA con un conjunto amplio de variables emocionales y rasgos de personalidad, con el objetivo de identificar patrones psicobiológicos explicativos de los síntomas de la enfermedad**. Es decir, queremos abordar desde un enfoque biológico la respuesta al estrés que presentan los pacientes con FM, y para ello utilizamos el test de DST. Se tratará de correlacionar los resultados con las distintas variables dimensionales de la personalidad, y con distintas características clínicas. Los resultados serán comparados con los obtenidos en personas sanas.

Tras exponer el marco teórico en los capítulos anteriores, se formulan las siguientes hipótesis:

- los pacientes con FM se caracterizan por rasgos neuróticos e impulsivos de personalidad, acompañados de altos niveles de ansiedad e inestabilidad afectiva. Es decir, los pacientes con FM poseen una estructura de personalidad específica que les hace más vulnerables a los acontecimientos vitales.
- los pacientes con FM presentan una alteración en la respuesta al estrés, medida a través del estudio del HPA (tras la prueba con dexametasona).
- esta alteración en el manejo del estrés, podría estar en relación con los rasgos de personalidad y con las características clínicas propias de este grupo (por ejemplo la falta de conductas autolesivas). El hipocortisolismo y la respuesta no supresora tras la dexametasona, tendrían una estrecha relación con la psicopatología descrita anteriormente.
- existe una relación muy estrecha entre la presencia de FM y los antecedentes traumáticos. Los antecedentes traumáticos pueden haber ocurrido en la infancia o en la vida adulta, y son tanto físicos, como emocionales o psicológicos. La enfermedad en este caso sería la consecuencia de una mala respuesta a los acontecimientos traumáticos, una mala regulación

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

del estrés por parte de un eje hipotálamo-hipofiso-adrenal alterado previamente, ya sea por las particularidades de la personalidad, o viceversa.

Es decir, existe una vulnerabilidad a nivel de la estructura de la personalidad, que unido a una alteración en el eje, seguramente por la misma estructura de personalidad, y sumado a antecedentes traumáticos, se desarrolla en el organismo una mala gestión del estrés, apareciendo el dolor, la fatiga y los síntomas psiquiátricos.

Al concluir esta tesis, esperamos resolver los **siguientes objetivos**:

1. Hallar una asociación entre un factor biológico como la respuesta a 0,25 mg de dexametasona, y un síndrome clínico como la FM.
2. Hallar una asociación entre un factor biológico como la respuesta a 0,25 mg de dexametasona y ciertas características de la personalidad.
3. Conocer mejor las características clínicas de los pacientes con FM, así como sus rasgos de personalidad y estudiar si guardan relación con la respuesta al estrés.
4. Hallar una relación entre la presencia del síndrome fibromiálgico y la historia de acontecimientos traumáticos, tanto en la infancia como en la vida adulta.

Con este estudio nos proponemos abordar desde un enfoque biologicista la respuesta al estrés que presentan los pacientes con FM, y para ello estudiaremos la prueba de dexametasona en ellos, y en un grupo de sujetos sanos (grupo control), y se tratará de correlacionar dichos resultados con las variables dimensionales de la personalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación ha sido autorizada y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

Para la consecución de los objetivos del trabajo, en primer lugar, se efectúa un análisis de la literatura científica y un estudio pormenorizado de los estudios publicados concernientes al tema que investigamos.

Una vez concluida la fase anterior, se realiza la selección de sujetos participantes incluyendo grupo control. Posteriormente se realizan los protocolos de evaluación y test psicológicos, seguidos de la prueba biológica (en este caso el test de supresión con dexametasona y medición de niveles hormonales antes y después). Finalmente se realiza el análisis estadístico de las datos obtenidos.

1. Sujetos participantes

Se decide hacer un estudio transversal sobre pacientes con síndrome fibromiálgico ambulatorios, comparados con sujetos controles sanos. La selección de pacientes se realiza entre los años 2006 y 2007.

Participaron un total de 59 sujetos (n=59).

Se reclutan 20 pacientes con fibromialgia, y por tanto tras realizar el cálculo para estimar el tamaño del grupo control con un nivel de confianza de $d=80$ y siguiendo lo expresado en la fórmula Cohen, obtenemos la cifra de 37.

El grupo de participantes lo integran 20 pacientes con fibromialgia y 39 controles. Todos los pacientes con fibromialgia que participan en el estudio son mujeres. En el grupo control se seleccionan por tanto sólo las mujeres. La media de edad del grupo FM era 41,09 años, y la del grupo Control de 42,65 años.

Todos los sujetos son sometidos a una entrevista clínica completa efectuada por un mismo psiquiatra. Con el objeto de que los datos obtenidos de la entrevista fueran lo más

MATERIAL Y MÉTODOS

homogéneos posibles se diseñó un *protocolo de recogida de datos* que incluía las variables sociodemográficas, los antecedentes familiares y personales, las características del trastorno psiquiátrico, la comorbilidad, la evolución y los tratamientos recibidos por las pacientes.

1.1. Grupo de pacientes

1.1.1. Criterios inclusión:

a) Pacientes que han sido diagnosticados por el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos de Síndrome fibromiálgico. Los criterios diagnósticos utilizados son los descritos por The American College of Rheumatology (Walfe F, 1990).

Historia de dolor generalizado: El dolor es considerado generalizado cuando: hay dolor en el lado derecho e izquierdo del cuerpo y dolor por encima y por debajo de la cintura. Además debe haber dolor en esqueleto axial (c.cervical, o región anterior del tórax, o columna dorsal, o parte inferior de la espalda). En esta definición el dolor de hombro y nalga se considera dentro de dolor del lado derecho o izquierdo del cuerpo. Dolor en parte baja de la espalda se considera como dolor del segmento inferior.

Dolor en 11 de 18 puntos sensibles a la palpación digital: Definición: Dolor a la palpación digital, debe estar presente en al menos 11 de los 18 puntos sensibles siguientes:

- a. Occipital: Bilateral. En las inserciones del músculo suboccipital.
- b. Cervical inf: Bilateral. En las porciones anteriores de los espacios interapofisarios transversos de C5- C7.
- c. Trapecio: Bilateral. En la mitad del borde superior.
- d. Supraespinoso: Bilateral. En su origen, encima de la espina de la escapula cercano al borde medial.
- e. 2 costilla: Bilateral. En la 2 unión costo-condral justamente lateral en relación a las uniones de las superficies localizadas por encima.
- f. Epicóndilo lateral: Bilateral, 2 cm distal a los epicóndilos.
- g. Glúteo: Bilateral. En el cuadrante supero-externo de nalga, en el pliegue anterior del músculo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- h. Trocánter mayor: Bilateral, posterior a la prominencia trocanterea.
- i. Rodilla: Bilateral. En la bolsa adiposa medial próxima a la línea articular.

La palpación digital debería llevarse a cabo con una fuerza aproximada de 4 Kg. Para que el punto sensible pueda ser considerado positivo, el paciente tiene que indicar aquella palpación que es dolorosa. Sensible no debe ser considerada dolorosa. El paciente con FM debe cumplir ambos criterios. El dolor generalizado debe estar presente por lo menos 3 meses. La presencia de una segunda enfermedad clínica no excluye el diagnóstico de FM

b) Todos los pacientes diagnosticados de Síndrome fibromiálgico por el Servicio de Reumatología son derivados por protocolo a la Unidad de Fibromialgia del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos. De los pacientes que acuden a la consulta de psiquiatría, la selección para el estudio se realiza por orden de recepción (siempre que cumplan los criterios expuestos a continuación), hasta completar el número deseado de pacientes.

c) Sexo femenino

d) edad entre 18 y 50 años

e) los pacientes acceden voluntariamente a participar, sin recibir ninguna gratificación económica o de servicios por ello, y son informados de las características del estudio.

f) Firma del consentimiento informado por el que se garantiza el anonimato en el tratamiento de sus datos, y el sometimiento a la legislación vigente sobre confidencialidad y autonomía del paciente.

1.1.2 Criterios de exclusión:

a) Pacientes graves que corran un riesgo elevado si no reciben medicación durante la fase del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

b) Pacientes con alguna enfermedad grave que interfiera sobre los resultados (enfermedades malabsortivas, hepáticas, cerebrales, tratamiento con corticoides, o cualquier enfermedad endocrina o tratamiento con fármacos que actuaran sobre nuestros objetivos) (Carrasco JL, 2002).

c) Tampoco participan pacientes con sobrepeso ni bajo peso, por la posible interferencia y competición de los depósitos lipídicos por la dexametasona, entendido como una diferencia mayor del 20% del peso esperado en cada paciente (O'Sullivan BT, 1997). Se han encontrado artículos publicados donde no se han obtenido diferencias en el test de dexametasona dependiendo del peso del sujeto. En un estudio donde participaron 80 individuos sanos con distintos pesos, se les sometió a la prueba de dexametasona. Los resultados fueron independientes del peso corporal (Pardes E, 2007).

d) No participan los pacientes que en el periodo de lavado requiriesen medicación o consumiesen drogas.

1.2. Grupo control

Se selecciona una población sana, conformada por sujetos voluntarios reclutados entre el personal del hospital y familiares sanos, con distribución de edad, sexo y nivel socioeconómico similares al de los pacientes. Todos aceptan participar en el estudio, y someterse a la prueba biológica y a la evaluación psicológica.

1.2.1. Criterios inclusión:

- a) Sujetos sanos que no han sido diagnosticados de Síndrome fibromiálgico.
- b) Sexo femenino
- c) Edad entre 18 y 50 años

MATERIAL Y MÉTODOS

d) los sujetos acceden voluntariamente a participar, sin recibir ninguna gratificación económica o de servicios por ello, y son informados de las características del estudio.

e) Firma del consentimiento informado por el que se garantiza el anonimato en el tratamiento de sus datos, y el sometimiento a la legislación vigente sobre confidencialidad y autonomía del paciente.

1.2.2. Criterios de exclusión:

a) Al igual que en el grupo de los pacientes, se excluyen aquellos sujetos que corran un riesgo elevado si no reciben medicación para sus posibles patologías durante la fase del estudio.

b) Tampoco participan sujetos con alguna enfermedad grave que interfiera sobre los resultados (enfermedades malabsortivas, hepáticas, cerebrales, tratamiento con corticoides, o cualquier enfermedad endocrina o tratamiento con fármacos que actuasen sobre nuestros objetivos) (Carrasco JL, 2002), o que presenten sobrepeso ni bajo peso, por la posible interferencia y competición de los depósitos lipídicos por la dexametasona, entendido como una diferencia mayor del 20% del peso esperado en cada paciente (O'Sullivan BT, 1997)

c) No participan los sujetos sanos que en el periodo de lavado requiriesen medicación o consumiesen drogas.

Para conseguir un grupo control lo más similar al grupo de pacientes, se seleccionan los sujetos sanos con la misma edad, sexo, y peso que el grupo de los pacientes, pero no hay estudios publicados donde se concluya que **la edad, el peso, o el sexo influyan en la respuesta al test de dexametasona** (O'Sullivan BT, 1997). Estudios anteriores llegan a los mismos resultados. Zimmerman realiza una revisión de 53 estudios en los que se observa la respuesta al test de dexametasona en sujetos sanos. Casi el 97% presentan una respuesta supresora, y ni la edad, ni la técnica de ensayo para medir los niveles de cortisol, influyeron en el tipo de respuesta (Zimmerman M, 1987). El peso tampoco influye en la respuesta al test de dexametasona. En un estudio donde participaron 80 individuos sanos con distintos pesos, se

MATERIAL Y MÉTODOS

les sometió a la prueba de dexametasona. Los resultados fueron independientes del peso corporal (Pardes E, 2007).

2. Protocolo del estudio

2.1. Protocolo recogida de datos.

Una vez que los participantes dan su acuerdo y consentimiento informado, se cumplimenta un *protocolo de recogida de datos sociodemográficos y clínico* que informa sobre la funcionalidad, los antecedentes médicos y quirúrgicos, los antecedentes traumáticos, y el curso de la enfermedad (continuo-episódico).

2.2. Escalas de evaluación de la FM

Escala impacto FM (FIQ). Desarrollada en 1994 por Burckhardt y colaboradores. Se trata de una herramienta específica para medir el impacto del síndrome fibromiálgico en la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Consta de 11 ítems que valoran: Capacidad física, Posibilidad de realizar el trabajo habitual, Repercusión sobre la actividad laboral remunerada, Dolor, Fatiga, Rigidez, Sensación de cansancio, Ansiedad, Depresión. Es hasta ahora el único instrumento específico para evaluar a los pacientes afectados de FM (Rivera J, 2004).

Escala visual análoga del dolor (EVA): mide de manera subjetiva la intensidad del dolor de 0 a 10. Consiste en una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, con las leyendas "Sin dolor" y "Dolor máximo" en cada extremo. El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero. (Huskisson EC, 1983)

2.3. Estudio psicológico

Evaluación de la impulsividad y la hostilidad:

MATERIAL Y MÉTODOS

- *Escala de impulsividad de Barrat (BIS)*
- *Inventario de hostilidad de Buss-Durke (BDHI).*

Evaluación de la búsqueda de sensaciones y el autocontrol:

- *Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman (SSS)*

Antecedentes traumáticos:

- *Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein*
- *Cuestionario de Historia de Trauma de Green (THQ)*

Evaluación de la Personalidad:

- *Inventario del temperamento y del carácter de Cloninger (TCI),*
- *Escala de Karolinska (KSP),*
- *Cuestionario de Eysenck (EPQ),*
- *Escala de afrontamiento de COPE.*
- *Cuestionario de Personalidad SCID II*

Evaluación de la depresión:

- *Escala Montgomery Asberg para depresión (MDRS)*
- *Inventario de depresión Beck*

Evaluación de la ansiedad:

- *Escala de Hamilton (HAM A),*
- *Inventario de ansiedad rasgo-estado (STAI).*

A continuación se describen las distintas escalas psicológicas utilizadas en el estudio.

Escala impulsividad de Barrat (BIS): basa su concepto en la predisposición hacia estímulos externos o internos sin considerar las consecuencias negativas que se pudieran derivar (Moeller, 2001). Considera la predisposición, pues más que un acto en sí mismo es un patrón de comportamiento. Este cuestionario ha mostrado correlación con otros test de impulsividad y con estudios neurobiológicos sobre conductas impulsivas (Coccaro, 1989). Se trata de una escala autoaplicada que consta de 33 ítems y abarca tres tipos de impulsividad: impulsividad

MATERIAL Y MÉTODOS

motora, impulsividad cognitiva e improvisación/ausencia de planificación. Además da la puntuación total.

El Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee (BDHI): es el instrumento más ampliamente utilizado para valorar la agresividad (Buss AH, 1957) De especial utilidad para evaluar impulsividad, intencionalidad suicida y agresión en general. Está compuesto por 75 elementos a los que se contesta de forma dicotómica (Verdadero-Falso), agrupados en 7 subescalas: Asalto, hostilidad verbal, hostilidad indirecta, irritabilidad, suspicacia y resentimiento. Está compuesta por 2 factores, el primer factor u Hostilidad Neurótica implica las características de experiencia de hostilidad e incluye las subescalas de suspicacia y resentimiento, mientras que el segundo factor u Hostilidad Reactiva o Expresiva está formada por las subescalas de asalto, hostilidad verbal, hostilidad indirecta, irritabilidad.

Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman (SSS): (Zuckerman 1979) Mide la "búsqueda de sensaciones". Este rango fue definido por Zuckerman como "la necesidad de sensaciones y experiencias nuevas, variadas y complejas y el deseo de arriesgarse con el fin de obtenerlas". La escala está compuesta por 40 ítems que se contestan de forma autoaplicada. La escala recoge cuatro dimensiones, que son: búsqueda de experiencias (ES); susceptibilidad al aburrimiento (BS); desinhibición (DIS); emoción y búsqueda de aventuras (TAS).

Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein (Bernstein, 1994): es un instrumento autoaplicado de valoración del maltrato infantil en cinco áreas: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. Este cuestionario valora el las experiencias de maltrato infantil (definido como anterior a los 18 años) con una escala tipo likert con cinco puntos, que van desde “nunca”, hasta “muchas veces”. La fiabilidad y validez del cuestionario, incluyendo la estabilidad en el tiempo, la convergencia y la validez discriminativa con entrevistas estructuradas de trauma, y la corroboración usando datos independientes, ha sido bien documentada (Bernstein, 1994). Las variables que se estudian son:

-Trauma infantil total: numero de episodios traumáticos (traumtotal)

-Presencia o no de trauma sexual en la infancia (traumsex): SI-NO

MATERIAL Y MÉTODOS

-Numero de traumas sexuales infancia (trsexcat): (1:0-4, 2:4-9, 3:10-15).

-Gravedad trauma sexual infancia (trsexgrav): (1:no trauma, 2: leve, 3: grave).

Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire, THQ) (Green BL, 1996): Esta escala consta de 24 ítems que recogen información sobre la historia previa de acontecimientos potencialmente traumáticos, contemplados en el criterio A1 del TEPT del DSM-IV. Los diferentes ítems rastrean si la persona ha experimentado en el pasado acontecimientos como: ser víctima de abuso sexual o físico, padecer una enfermedad grave, ser testigo de un acontecimiento traumático, sufrir la pérdida traumática de un ser querido o ver amenazada la propia vida. El instrumento consta de 23 ítems y una pregunta abierta que recoge aquellos acontecimientos traumáticos no contemplados en las preguntas anteriores. Tras una evaluación cualitativa, el contenido de esta pregunta abierta se asigna a aquel ítem que se ajuste más al contenido de la respuesta. Así pues, la puntuación total, que va de 0 a 23, refleja el grado en que la persona se ha visto expuesta a una serie de acontecimientos traumáticos diversos. Este cuestionario ha mostrado una buena estabilidad test-retest y hay datos comparativos disponibles para otro tipo de muestras (Green BL, 1996).

Las variables que se miden son:

-Antecedentes traumáticos totales (atrautot). Se subdivide en:

antecedentes traumáticos delitos (atraudel)

antecedentes traumáticos catástrofes generales (atraugen)

antecedentes traumáticos físicos y sexuales (atrausex)

Inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI): (Cloninger, 1993) El cuestionario autoaplicado TCI, elaborado en 1994, intenta valorar las siete dimensiones de su modelo de personalidad; cuatro del Temperamento y tres del Carácter. Para Cloninger la personalidad es un complejo sistema jerárquico que puede ser naturalmente descompuesto en

MATERIAL Y MÉTODOS

distintas dimensiones psicobiológicas del temperamento y el carácter. Está definida por las diferencias individuales en los sistemas de adaptación implicados en la recepción, procesamiento y almacenaje de la información sobre el entorno. Dimensiones del temperamento: búsqueda de novedades, evitación del daño, dependencia en la recompensa, persistencia. Dimensiones del carácter: autodirección, cooperación, autotranscendencia. La *búsqueda de novedades* empuja al individuo a la actividad exploratoria. La *evitación del peligro* induce al individuo al escape de situaciones amenazantes. La *dependencia del refuerzo* determina la tendencia del individuo a actuar buscando aprobación y aceptación del entorno. La *persistencia* es una dimensión que se desdobló posteriormente de la dependencia del refuerzo, y define la tendencia del individuo a repetir conductas que han sido reforzadas de forma positiva anteriormente, aunque hayan perdido su valor positivo en el momento actual.

Karolinska: La **escala de impulsividad del KSP** consta de 20 ítems dirigidos a evaluar la impulsividad como rasgo de personalidad estable.

Cuestionario Personalidad Eysenck (EPO): (Eysenck 1976) Eysenck consideró que las diferencias en la personalidad se desarrollan a partir de la herencia genética. Por lo tanto, estuvo fundamentalmente interesado en lo que se suele llamar temperamento. Concibió la personalidad en base a las categorías biológicas del temperamento y estudió las dimensiones extroversión, neuroticismo, y psicoticismo. La *dimensión neurótica* define las conductas de ansiedad, inhibición y escape ante el peligro, hipersensibilidad a las señales de amenaza y emocionalidad. Su fundamento biológico se encontraría en una hipersensibilidad de los sistemas límbicos de detección del peligro. La dimensión *extroversión/introversión* condiciona el grado en que el individuo orienta su conducta hacia el entorno. Los extrovertidos son sociables, expresivos, tendentes a la acción y buscadores de experiencias excitantes. Eysenck postula que la base biológica de estas conductas se encontraría en los sistemas de activación mesencefálicos y en particular en la sustancia reticular activadora ascendente del tronco del encéfalo. Los estudios de validación realizados con este modelo han demostrado que las dimensiones propuestas son consistentes y que tienen un grado de heredabilidad elevado, superior al 50% (Loehlin, JC 1982).

COPE: Cuestionario de Estilos de Afrontamiento COPE (*Coping Estimation*): Este inventario tiene 52 ítems, con un sistema de respuesta en formato de tipo Likert que permite

MATERIAL Y MÉTODOS

una puntuación que va del 1 al 4. El COPE es un inventario multidimensional, desarrollado para evaluar las diferentes formas de respuesta ante el estrés. El inventario COPE ha sido adaptado en España por Crespo y Cruzado (Crespo M, 1997). Estos ítems se organizan alrededor de 15 escalas que miden las 135 estrategias de afrontamiento. Estas estrategias de afrontamiento son: búsqueda de apoyo social (bas); religión (rel), humor (hum); consumo de alcohol o drogas (cad); planificación y afrontamiento activo (paa); abandono de los esfuerzos de afrontamiento (aea); centrarse en las emociones y desahogarse (ced); aceptación (ace); negación (neg); refrenar el afrontamiento (raf); concentrar esfuerzos para solucionar la situación (ces); crecimiento personal (crp); reinterpretación positiva (rpo); actividades distractoras de la situación (ads); evasión (eva). La consistencia interna entre .60 y .93, en 13 de las 15 subescalas, fiabilidad test-retest con un índice $r > .5$ en todas las escalas, excepto en la de negación ($r=.34$), siendo todas significativas ($p=.001$). Para obtener la puntuación del cuestionario basta con sumar la puntuación de cada uno de los ítems de las subescalas, teniendo en cuenta que el ítem 15 es inverso, por lo que se debe de invertir su puntuación antes de sumarse.

Religión: puede servir como una fuente de apoyo emocional, como una forma de reinterpretación positiva y crecimiento y, también, como una táctica de afrontamiento activo. Aquí se considera la estrategia como una tendencia religiosa en momentos de estrés o preocupación.

Planificación y Afrontamiento activo: El afrontamiento activo se refiere al proceso de toma de pasos sucesivos, o de manera ordenada, para eliminar o disminuir los efectos del estresor. Incluye acciones directas, incremento en los esfuerzos personales e intentos por la puesta en práctica de estrategias sucesivas para hacer frente al problema directamente. La planificación se refiere al pensamiento sobre cómo hacer frente a un estresor. Conlleva la elaboración de estrategias, la reflexión sobre qué pasos dar y cuál puede ser la mejor forma de resolver el problema (la planificación se produce en la fase de evaluación secundaria, mientras que el afrontamiento activo se produce en la fase de afrontamiento).

Refrenar el afrontamiento: Consiste en esperar hasta la aparición de la oportunidad apropiada para actuar, para evitar las actuaciones precipitadas. Es una estrategia activa en el sentido de que la persona se centra en el manejo del estresor, pero también es una estrategia pasiva en el

MATERIAL Y MÉTODOS

sentido de que el detenerse significa no actuar.

Centrarse en las emociones y Desahogo: La concentración excesiva en las emociones puede limitar la capacidad de afrontamiento adaptativo de un individuo (luto, que impide la adaptación). Aquí aparece referido a la catarsis.

Reinterpretación positiva y crecimiento personal: Escala tomada de Lazarus y cols (1984) (reevaluación positiva), una forma de afrontamiento centrado en la emoción. La construcción de una transacción estresante en términos positivos lleva, implícitamente, a la persona a continuar las acciones activas y centradas en el problema.

Aceptación: El aspecto opuesto a la negación es la aceptación. Supone que la persona se implica en el manejo de la situación. Puede suponer tanto la consideración de que una persona puede acomodarse al estresor, como que el estresor se acepta porque puede alterarse o cambiarse con cierta facilidad.

Concentrar esfuerzos para solucionar la situación: Se entiende como la puesta en segundo plano de otros proyectos o actividades, pretendiendo evitar la distracción del problema por la interferencia de otros problemas.

Búsqueda de apoyo social y emocional: Es la búsqueda de apoyo moral, simpatía o comprensión.

Humor: buscar el aspecto humorístico de lo que está sucediendo.

Abandono esfuerzos afrontamiento-Refrenar el afrontamiento: Retirada comportamental. Reducción del esfuerzo a hacer frente a un estresor, así como la renuncia a metas cuando el estresor interfiere. Puede resultar disfuncional en muchas circunstancias.

Consumo de alcohol y drogas: Beber alcohol o tomar drogas para pensar en menor medida en el problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Negación: Aspecto que emerge, en algunas ocasiones, en la evaluación primaria. Implica aspectos polémicos. Por una parte, la negación puede minimizar el distrés y facilitar el afrontamiento. Por otra parte, se considera que la negación, únicamente genera problemas adicionales, salvo que el estresor pueda realmente ignorarse. Un tercer aspecto indica que la negación puede resultar útil en las primeras etapas de una transacción, pero impide el afrontamiento a largo plazo. Se considera que la escala implica un rechazo a la creencia de que el estresor existe o un intento hacia la consideración de que el estresor no es real.

Actividades distractoras de la situación: La retirada mental se refiere a aquellas acciones que sirven para distraer a la persona de la meta que pretende alcanzar cuando el estresor la está interfiriendo. Se relaciona negativamente con la estrategia de Eliminación de actividades interferentes.

Los cuatro últimos mecanismos de afrontamiento, que conllevan retirada comportamental, retirada mental, negación o consumo de drogas, se consideran ineficaces.

Por otro lado se pueden dividir en dos grupos: centrados en el problema y centrados en la emoción. En el primer grupo se encuentran las subescalas: concentrar esfuerzos para el afrontamiento, planificación y afrontamiento activo, búsqueda de apoyo social, aceptación, reinterpretación positiva y crecimiento personal. En el segundo grupo, se hallan: evadirse, negación, actividades distractoras de la situación, humor, abandono de los esfuerzos de afrontamiento, religión, consumo de alcohol o drogas y centrarse en las emociones y desahogarse.

En el primer grupo se encuentran las subescalas: concentrar esfuerzos para el afrontamiento, planificación y afrontamiento activo, búsqueda de apoyo social, aceptación, reinterpretación positiva y crecimiento personal. En el segundo grupo, se hallan: evadirse, negación, actividades distractoras de la situación, humor, abandono de los esfuerzos de afrontamiento, religión, consumo de alcohol o drogas y centrarse en las emociones y desahogarse.

La aparición del estrés y otras reacciones emocionales están *mediatizadas por el proceso de valoración cognitiva* que la persona realiza, primero sobre las consecuencias que

MATERIAL Y MÉTODOS

la situación tiene para el mismo (valoración primaria) y posteriormente, si el saldo de la valoración es de amenaza o desafío, el sujeto valora los recursos de que dispone para evitar o reducir las consecuencias negativas de la situación (valoración secundaria).

La valoración secundaria se refiere a la capacidad de afrontamiento ("coping"), siendo éste un proceso psicológico que se pone en marcha cuando el entorno se manifiesta amenazante. Lazarus y Folkman (1984, p.141) definen el afrontamiento como "aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos del individuo". Ellos plantean el afrontamiento como un proceso cambiante en el que el individuo, en determinados momentos, debe contar principalmente con estrategias defensivas, y en otros con estrategias que sirvan para resolver el problema, todo ello a medida que va cambiando su relación con el entorno.

El afrontamiento es definido por Everly (1989, p. 44), "como un esfuerzo para reducir o mitigar los efectos aversivos del estrés, estos esfuerzos pueden ser psicológicos o conductuales". Cada sujeto tiende a la utilización de los estilos de afrontamiento que domina o por aprendizaje o por hallazgo fortuito en una situación de emergencia. Las estrategias de afrontamiento pueden ser según Girdano y Everly (1986) adaptativas o inadaptativas, las adaptativas reducen el estrés y promueven la salud a largo plazo, las inadaptativas reducen el estrés a corto plazo pero sirven para erosionar la salud a largo plazo (Everly, 1979).

Entrevista clínica estructurada SCID II: (Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders) es una entrevista semiestructurada que crearon Spitzer y sus colaboradores en 1987 para el "screening" de los trastornos de personalidad del Eje II. Consta de un auto-informe con preguntas de evaluación referentes a todos los criterios de trastornos de personalidad del DSM-IV. Sigue un modelo de entrevista diagnóstica clínica. Rasgos evaluados: dependiente, evitativo, depresivo, obsesivo-compulsivo, histriónico, borderline, narcisista, esquizoide, esquizotípico, paranoide, antisocial, pasivo-agresivo.

Escala Montgomery Asberg para depresión (MADRS): cuestionario utilizado para medir la severidad del episodio depresivo en pacientes con trastornos afectivos. La MADRS consta de 10 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad de la depresión. Presenta la ventaja frente a otras de no presentar ítems de ansiedad, aunque sigue manteniendo varios ítems

MATERIAL Y MÉTODOS

somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes físicos (Montgomery SA, 1979).

Inventario de depresión de Beck (BDI): consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión. De las escalas de depresión, es la que mayor porcentaje de ítems cognitivos presenta, siguiendo la teoría cognitiva de la depresión de Beck. Además no tiene en cuenta los síntomas motores ni de ansiedad (Beck AT, 1961).

Escala de Hamilton para la ansiedad (HAM A): Escala de ansiedad. Se trata de una escala heteroadministrada. Evalúa los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Además un ítem evalúa específicamente el ánimo deprimido. El entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Una mayor puntuación indica una mayor intensidad de la ansiedad. Es sensible a las variaciones a través del tiempo o tras recibir tratamiento (Hamilton M, 1959)

Inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI): Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Se valora la ansiedad como estado (A/E), y como rasgo (A/R). La primera (A/E) evalúa un estado emocional transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de atención y aprensión y por hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La segunda (A/R) señala una propensión ansiosa, relativamente estable, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras.

2.4. Determinaciones biológicas

El test de supresión con Dexametasona (DST) se realiza con una única dosis de 0,25 mg. La dosis de 1 mg de DST ha sido utilizada clásicamente como test de laboratorio para el diagnóstico de la depresión endógena o melancolía, pues en un porcentaje significativo no realizaban la supresión del cortisol plasmático, y mantenían concentraciones plasmáticas superiores a 5 mcgr/dL de cortisol tras el test. Reduciendo la dosis a 0,50 mg la población normal no debe suprimir el cortisol plasmático, es decir, sus concentraciones plasmáticas superan los 5 mcg/dl. Por este motivo los individuos que con esta dosis, tras el test, aún suprimen la secreción de cortisol, y presentan concentraciones post dexametasona inferiores a

MATERIAL Y MÉTODOS

5 mcg/dL, les catalogamos como hipersupresores. Se ha encontrado en veteranos de guerra con estrés postraumático una hipersupresión con 0,5 mg de dexametasona (Yehuda, 1993), lo que ha reavivado el interés por esta prueba. También se han realizado estudios con DST 0,25 mg en pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad y con pacientes con Trastorno de la Conducta Alimentaria como se ha comentado previamente (Carrasco JL, 2003), (Carrasco JL, 2007), (Díaz-Marsá M, 2007).

Se decide utilizar la prueba de DST en pacientes con FM, con la dosis de 0,25 mg con el ánimo de seleccionar al máximo a los individuos hipersupresores, es decir, aumentando la especificidad de la prueba, aun a riesgo de reducir la sensibilidad.

Los pacientes deben estar por lo menos una semana sin tomar medicación ansiolítica, y tres semanas sin tomar otro tipo de medicamentos y drogas. Hasta 5 semanas es necesario que estén limpios en el caso de la fluoxetina. Este punto del protocolo ha sido el más difícil por varios motivos. La sintomatología de los pacientes hace que requieran en muchas ocasiones combinaciones de dos o más analgésicos. Además muchos de ellos tienen prescritos medicación ansiolítica, hipnótica o antidepresiva. Los pacientes precisan de esta medicación a diario para mitigar sus dolencias, por lo que la retirada previa a la prueba ha supuesto importantes dificultades para la realización del estudio.

La retirada de medicación se confirma a través de la entrevista clínica.

Los participantes son ingresados en la Unidad de investigación de Psicoendocrinología a las 07.30 h el día 1º y se inserta un catéter intravenoso a las 08.00 h. Sólo después de 30 minutos, se extrae una muestra de sangre para la medición de cortisol en plasma con el objeto de evitar la contaminación por el estrés del pinchazo. A continuación se extraen muestras seriadas de cortisol cada 30 minutos durante 90 minutos, estableciéndose como concentración plasmática el valor medio de las determinaciones obtenidas. A las 23.00 h del mismo día, se les administra una cápsula oral con 0,25 mg de dexametasona. El día 2º a las 08.00 h, se toman de nuevo muestras de sangre con el mismo procedimiento del día anterior fueron tomadas de nuevo para la medición de cortisol. Los participantes son evaluados bajo condiciones estrictamente controladas, incluyendo el ayuno de 8 horas, y el sueño de aproximadamente también de 8 horas. El escape a la supresión de cortisol es definido como un nivel de cortisol post-test > 5 mg / dl.

MATERIAL Y MÉTODOS

El análisis del cortisol sérico se determinó mediante técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia en el aparato de medición Advia Centaur de Bayer Diagnostic, con reactivos, controles y calibradores de Bayer Diagnostics, específicos para la técnica. El rango de normalidad estimado en esta técnica resulta de 0,2-75 microg/dL, siendo el valor de referencia para la determinación de cortisol basal a las 8:00 de 4,30-22,40 microg/dL.

Variables biológicas:

- 1) Cortisol pre dexametasona
- 2) Cortisol post dexametasona
- 3) ACTH pre dexametasona
- 4) ACTH post dexametasona
- 5) Testosterona basal
- 6) Supresión cortisol:
 - Supresor: si-no (si: niveles < 5 mcg/dL en cortisol post)
 - Porcentaje supresión
 - Grado supresión: **muy supresor**: niveles cortisol post <5, **supresor**: niveles entre 5-10, **poco supresor**: niveles > 10 mcg/dL, y **no supresor**
 - Porcentaje supresión: mayor o menor del 40% de supresión en los niveles de cortisol tras DST

2.5. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizan mediante el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows. Los datos obtenidos se muestran mediante los parámetros habituales de la estadística descriptiva. Así las variables cualitativas son definidas mediante la utilización de frecuencias, en especial relativas o porcentajes. Las variables cuantitativas son descritas por sus valores de posicionamiento y dispersión.

MATERIAL Y MÉTODOS

2.5.1. Inferencia entre variables

Mediante la prueba **t de Student** analizamos las diferencias de las medias entre los dos grupos para las variables tanto biológicas como psicológicas. La **prueba U de Mann-Whitney** se utilizará si no se cumplen los criterios de normalidad.

Cuando comparamos variable cuantitativa con cualitativa con dos categorías, se utiliza también la **prueba de t de Student para muestras independientes**. Cuando la variable cualitativa tiene más de tres categorías utilizamos el **Análisis de varianza (ANOVA)**. Si no cumplen criterios de normalidad, se utiliza el **test de Kruskal-Wallis**.

Para la asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas se utiliza la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según las características de las variables. Cuando en el mismo grupo de individuos se mide la misma variable pero en diferentes momentos, se utiliza la **prueba t de Student para datos apareados**.

Análisis entre:

-variables biológicas-diagnóstico (cortisol pre, cortisol post, ACTH pre, ACTH post, testosterona basal, porcentaje supresión, categorías supresión).

-variables psicológicas-diagnóstico (BIS, Columbia, Zuckerman, TQ, TCI, KSP, EPQ, COPE, SCID II, HAM-A, STAI).

2.5.2. Relación entre variables

Para analizar la correlación entre variables biológicas y psicológicas se utilizó la prueba de correlación de Pearson, y la de Kendall dependiendo de las variables estudiadas. En el caso de variables cuantitativas (correlación simple) se utiliza el **coeficiente de correlación de Pearson**, y en el caso de que las variables no sigan una distribución normal, el **coeficiente de correlación de Spearman**. En el caso de variables cualitativas la intensidad de la asociación puede estudiarse, en tablas cuadradas mediante el **coeficiente kappa**, mientras que

MATERIAL Y MÉTODOS

en tablas no cuadradas habrá que emplear el **coeficiente tau C de Kendall (para variables ordinales) o la correlación de Spearman**.

Análisis entre:

- variables psicológicas y niveles basales de cortisol
- variables psicológicas y niveles post de cortisol
- variables psicológicas y porcentaje supresión cortisol
- variables psicológicas y testosterona basal
- variables psicológicas y ACTH pre dexametasona
- variables psicológicas y ACTH post dexametasona
- variables biológicas entre sí.

Estudio en grupo FM: se realizará el análisis de las variables psicobiológicas y de los datos sociodemográficos, estudiando las posibles asociaciones y correlaciones entre ellos.

2.6. Tipo de variables estudiadas

Se describen en las siguientes tablas:

1.2. VARIABLES QUE NO SIGUEN DISTRIBUCIÓN NORMAL

1. VARIABLES CUANTITATIVAS

Socio-demográficas: Edad

1.1. VARIABLES QUE SIGUEN UNA DISTRIBUCIÓN NORMAL

Biológicas: Testosterona basal.

Sociodemográficas: Edad aparición síntomas

Psicológicas:

Biológicas:

- a) BIS: Barrat impulsividad cognitiva, Barrat impulsividad no planificada
- a) cortisol pre y cortisol post
- b) EPQ: psicoticismo
- b) ACTH pre y ACTH
- c) Zuckerman: susceptibilidad aburrimiento
- c) porcentaje supresión.
- d) THQ: Antecedentes traumáticos: totales, catástrofes, delitos, sexuales

Psicológicas:

- e) COPE: rel, cad, aea, neg, crp
- f) HAMILTON
- a) TCI: búsqueda de novedades, evitación del daño, dependencia
- g) SCID II: dependiente, evitativo, histriónico, esquizoipico, esquizoide, en la recompensa, persistencia, autodirección, cooperación, autotranscendencia, antisocial, pasivo-agresivo, depresivo, paranoide

b) MADRS, BECK, Karolinska, Columbia

c) BIS: Barrat total, Barrat impulsividad motora

d) Zuckerman: búsqueda experiencias; desinhibición; emoción y búsqueda aventuras.

e) EPQ: EPQ neuroticismo, EPQ extroversión

f) Bernstein: Trauma infantil total

g) COPE: bas, hum, paa, ced, ace, raf, ces, rpo, ads, eva

h) STAI: AE, AR

i) BDHI: Asalto, hostilidad verbal, hostilidad indirecta, irritabilidad, suspicacia y resentimiento.

j) SCID II : obsesivo-compulsivo, borderline, narcisista

Evaluación Fibromialgia:

a) FIQ

b) Escala visual dolor

2. VARIABLES CUALITATIVAS

2.1. DICOTÓMICAS

- a) sexo (hombre-mujer),
- b) diagnóstico (control-FM),
- c) nacionalidad (española-otros)
- d) curso enfermedad (episódico-continuo),
- e) antecedentes traumáticos (si-no),
- f) antecedentes traumáticos físicos infancia(si-no),
- g) antecedentes traumáticos sexuales infancia, (si-no)
- h) antecedentes quirúrgicos(si-no)
- i) supresor (si-no), porcentaje supresión mayor 40% (si-no)
- j) Bernstein: trauma infantil sexual (si-no)

2.2. NO DICOTÓMICAS

- a) estado civil (soltera, casada, separada, viuda),
- b) situación laboral (activo IL temporal, IL permanente, Paro con empleo previo, paro sin empleo previo, ama de casa),
- c) antecedentes médicos (no, ant reuma ant trauma, ant cardio, ant endocr, ant ginec, ant digest, ant derma, otros),
- d) antecedentes psiquiátricos (no, ant ansiedad, ant afectivo, ant psicot, ant drogas, ant tca, ant tp)
- e) antecedentes familiares psiquiátricos (no, ant ansiedad, ant afectivo, ant psicot, ant drogas, ant tca, ant tp)
- f) grado supresor (no, <5 mcg/dl, 5-10 mcg/dL, >10 mcg/dL)
- g) Bernstein: trauma sexual categorial (0-4, 5-9, 10-15),
trauma sexual gravedad (no trauma, trauma leve, trauma grave).

MATERIAL Y MÉTODOS

Las variables BDHI, MADRS y BECK, algunos datos sociodemográficos (estado civil, situación laboral, edad aparición de los síntomas, antecedentes psiquiátricos, antecedentes médicos, antecedentes quirúrgicos, antecedentes traumáticos, abuso físico infancia, abuso sexual infancia, antecedentes familiares psiquiátricos), y las escalas para la evaluación de la FM (FIQ, escala dolor), han sido evaluadas sólo en el grupo de los pacientes.

Para facilitar el análisis estadístico del resultado del test, hemos transformado la variable cualitativa (supresor/no supresor), en otras dos variables, una ordinal (muy supresor/supresor/poco supresor/ no supresor), y otra discreta (porcentaje de supresión) que se calcula mediante la división del diferencial de cortisol basal y de respuesta, entre el cortisol basal.

RESULTADOS.

RESULTADOS

RESULTADOS.

Introducción

Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS versión 17.0. Previo al análisis se comprueba que las variables cuantitativas sigan una distribución normal (criterio de normalidad), y que las varianzas sean homogéneas (criterio homocedasticidad).

1. Variables biológicas en fibromialgia y controles

En este análisis se estudian si existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos (FM Vs controles) para la distribución de las distintas variables biológicas: 1. cuantitativas: cortisol basal, cortisol post dexametasona, porcentaje supresión cortisol, ACTH pre y postdexametasona, testosterona basal; 2. cualitativa: grado de supresión. Posteriormente se realiza un ajuste por factores de confusión en algunas de las variables.

Para ello primero confirmamos que se cumple el criterio de normalidad (Pruebas Kolmogorov-Smirnov, y Shapiro-Whilk), y posteriormente se realiza el análisis con la prueba t de Student para muestras independientes. En el caso de la variable cualitativa se utiliza una tabla de contingencia.

Como ya se ha reflejado antes, la variable testosterona basal no cumple los criterios de normalidad y será analizada con la prueba U de Mann-Whitney.

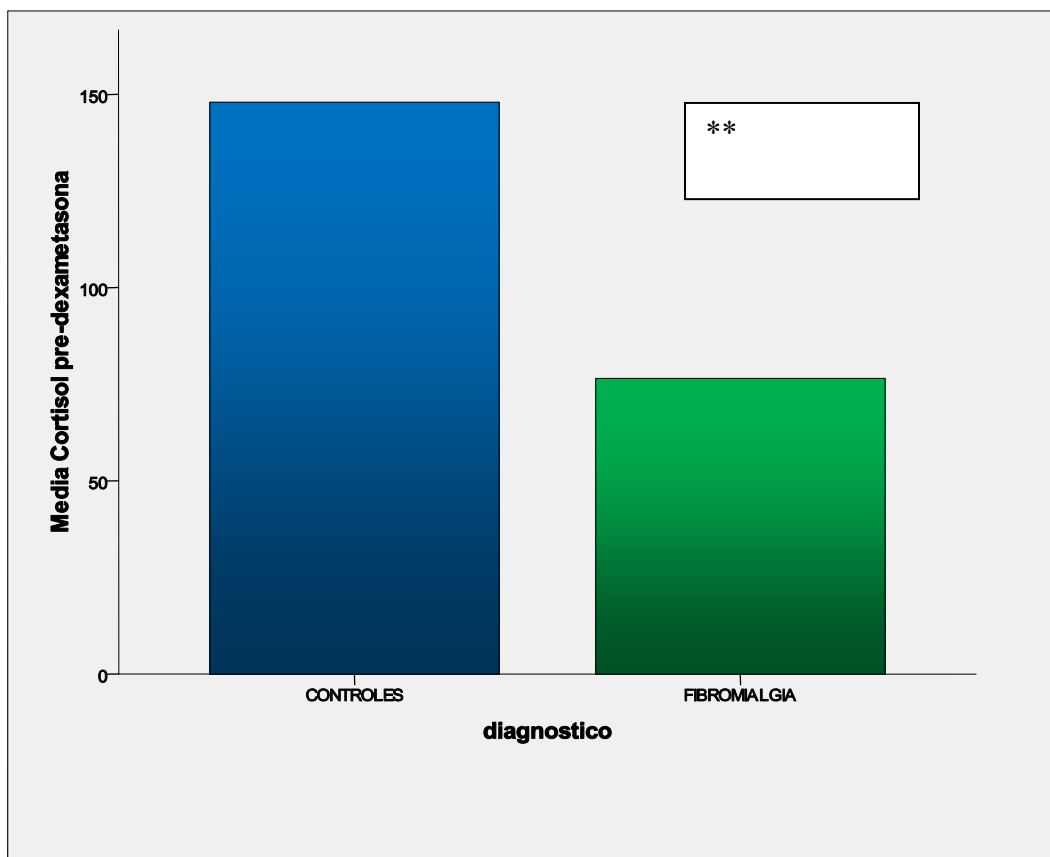
RESULTADOS. VARIABLES BIOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

1.1. Cortisolemia basal o pre dexametasona

Tras realizar la prueba t de Student: $t=5,579$, $p < 0,001$.

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$



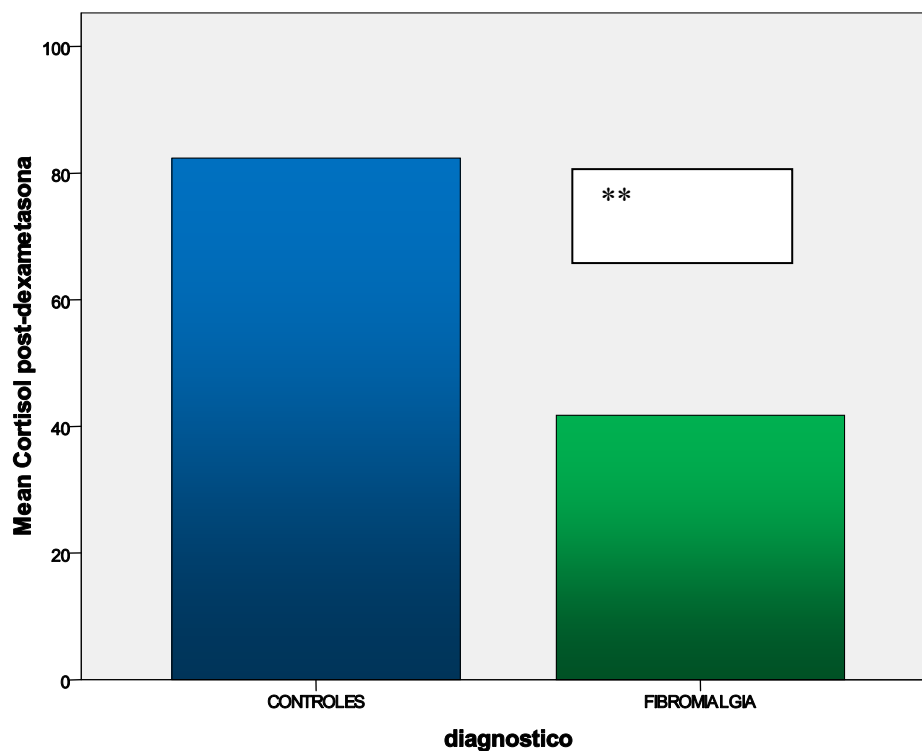
- Hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para los valores basales de cortisol. El cortisol basal está significativamente reducido en la FM ($p < 0,001$).
- Con el objetivo de evaluar el efecto de las distintas variables psicológicas sobre los niveles de cortisol pre dexametasona, se realiza una regresión múltiple ajustada por aquellos factores que desde un punto de vista clínico pueden influir en los niveles de cortisol pre dexametasona. Las variables psicológicas que podrían

RESULTADOS. VARIABLES BIOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

influir en los niveles de cortisol pre dexametasona según la literatura publicada, son además del diagnóstico, ansiedad (Escala de Hamilton), antecedentes traumáticos totales (Cuestionario de Historia de Trauma), impulsividad (Escala de Karolinska) y personalidad (Cuestionario de Clonninger). Tras ajustar por las distintas variables se encuentran niveles de cortisol pre dexametasona significativamente menores en el grupo con fibromialgia que en el grupo control. El grupo de pacientes con fibromialgia presenta una disminución de la media de los niveles de cortisol pre dexametasona de 84,6 (IC 95% límites 36,98-132,38)

1.2. Cortisol post dexametasona

Tras realizar la prueba t de Student: valor $t=4,792$ con una $p < 0,001$.



- Hay *diferencia estadísticamente significativa* entre los grupos para la variable cortisol post-dexametasona, siendo inferior en la FM ($p < 0,001$).

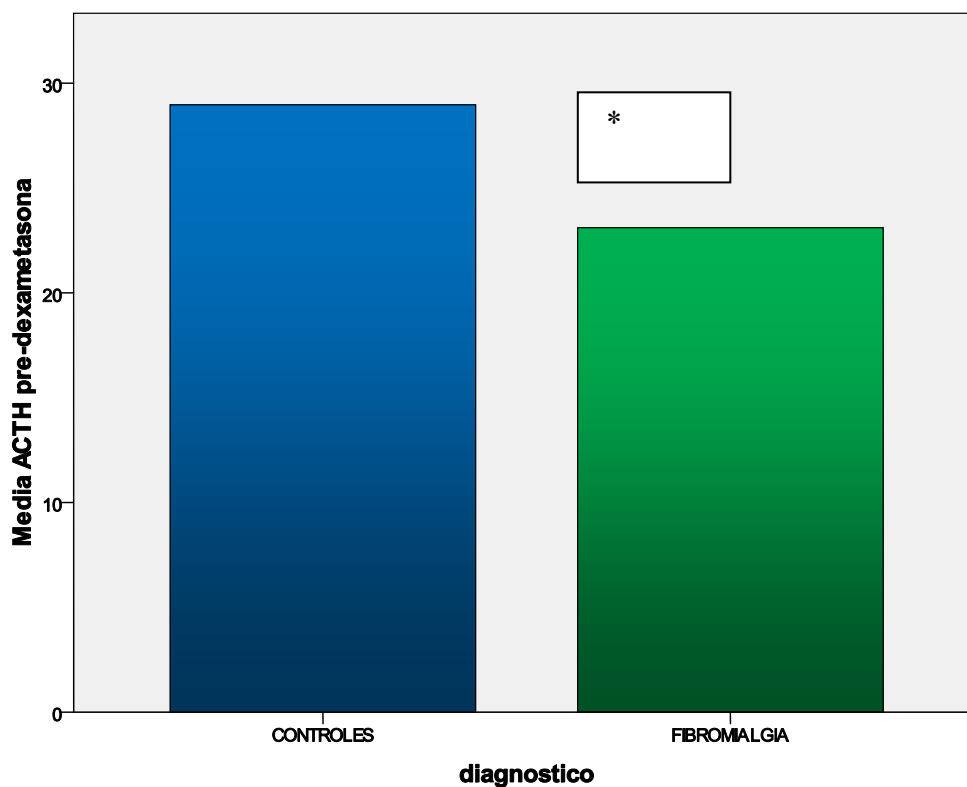
RESULTADOS. VARIABLES BIOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

1.3. Testosterona basal

Tras realizar la prueba de U de Mann-Whitney: la sig. asintótica =0,375. *No encontramos diferencias estadísticamente significativas* para los niveles de testosterona basal entre los grupos diagnósticos.

1.4. ACTH pre y post dexametasona

Tras realizar la prueba t de Student encontramos para los niveles de ACTH pre dexametasona, un valor de $t=2,417$ con una $p=0,019$.



Para los niveles de ACTH post dexametasona, encontramos un valor de $t=1,041$, con una $p=0,303$. Por tanto, existe una *diferencia estadísticamente significativa* en los niveles de ACTH entre los grupos a estudiar, siendo menor en la FM ($p < 0,05$).

RESULTADOS. VARIABLES BIOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

1.5. Porcentaje supresión cortisol

Tras realizar la prueba t de Student: encontramos un valor de $t = 0,413$ con una $p = 0,681$. *No encontramos diferencias significativas* en el porcentaje de supresión de cortisol entre los grupos diagnósticos.

De la misma manera que hemos realizado en la variable Cortisol pre dexametasona, se realiza un análisis de los posibles factores de confusión que pueden influir en la variable Porcentaje de supresión de cortisol. Se realiza una regresión múltiple ajustada por aquellos factores que desde un punto de vista clínico pueden incluir en los valores del Porcentaje de supresión de los niveles de cortisol tras el test con dexametasona. Las variables psicológicas que podrían influir en dichos niveles son las mismas consideradas en el apartado de Cortisol pre dexametasona: diagnóstico, ansiedad (Escala de Hamilton), antecedentes traumáticos totales (Cuestionario de Historia de Trauma), impulsividad (Escala de Karolinska) y personalidad (Cuestionario de Clonninger). Tras ajustar por las distintas variables, no se obtiene una diferencia significativa entre el porcentaje de supresión de cortisol en el grupo de fibromialgia y grupo control

1.6. Categoría Supresor/No supresor

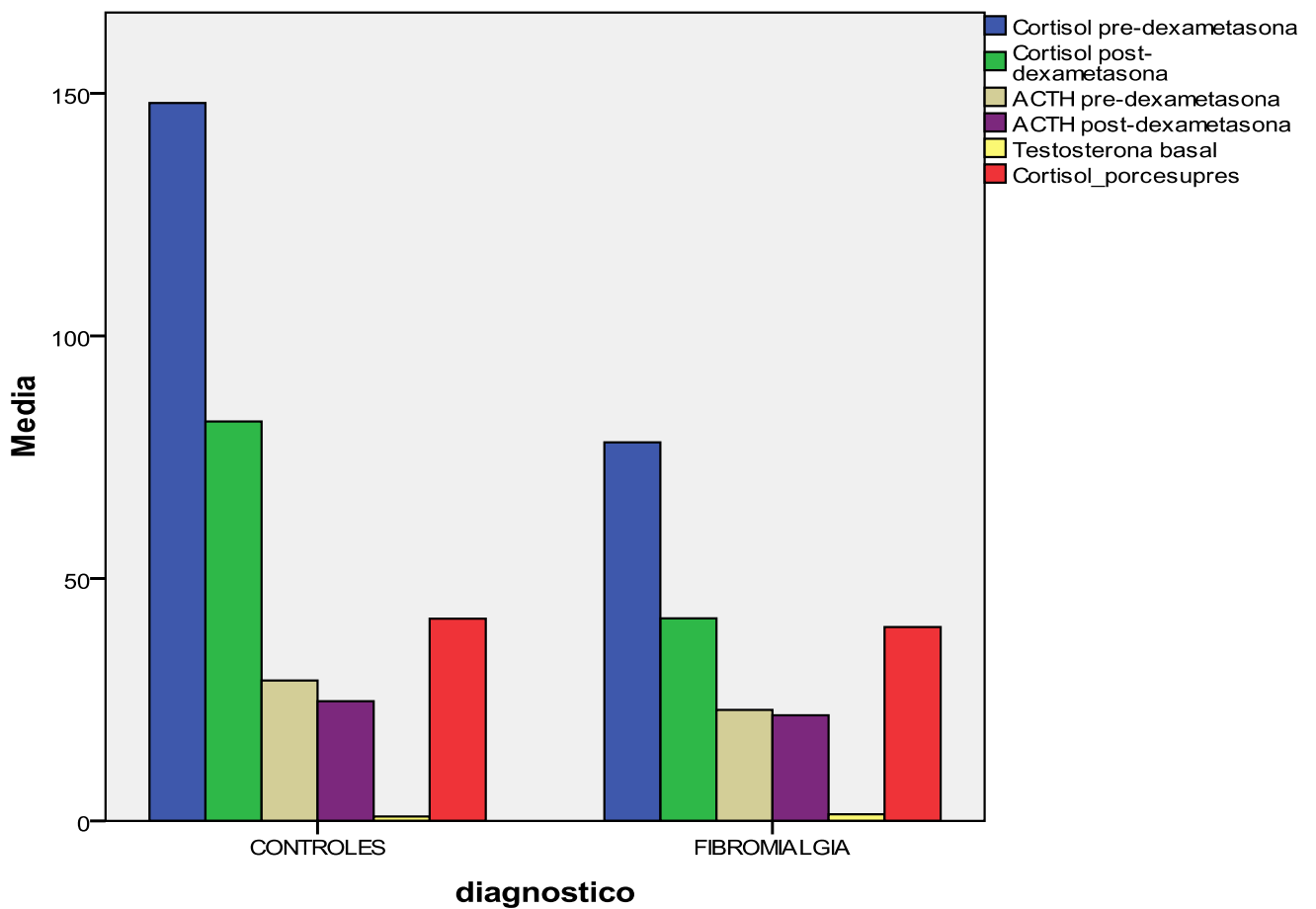
Siguiendo la literatura previa, se considera supresores a aquellos individuos cuyo niveles de cortisol post dexametasona son inferiores a 5 mcg/dL. Tras el análisis estadístico de la tabla de contingencia se observa una diferencia significativa en la variable “supresor” en función del diagnóstico. No obstante el resultado hay que interpretarlo relativamente, dado que el grupo con FM parte con unos niveles significativamente más bajos de cortisol que el grupo control, y por eso alcanza con más facilidad niveles inferiores a 5 mcg/dl en el post-test.

RESULTADOS. VARIABLES BIOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

En resumen:

Existen diferencias significativas entre FM y controles para:

- Cortisolemia basal ($p < 0,001$), menos cortisol basal en FM.
- Niveles cortisol post dexametasona ($p < 0,001$), menos cortisol post DST en FM
- Niveles ACTH pre dexametasona ($p < 0,05$), niveles inferiores de ACTH pre DST en FM.



2. Variables psicológicas en fibromialgia y controles

- Evaluamos las siguientes variables psicológicas:

1. Impulsividad y la hostilidad:

Escala de impulsividad de Barrat (BIS)

2. Búsqueda de sensaciones y el autocontrol:

Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman (SSS).

3. Antecedentes traumáticos:

Cuestionario de Traumas infantiles (Bernstein)

Cuestionario antecedentes traumáticos de Green (THQ)

4. Personalidad:

Inventario del temperamento y del carácter de Cloninger (TCI)

Escala de Karolinska (KSP)

Cuestionario de Eysenck (EPQ)

Escala de afrontamiento de COPE

5. Trastorno de la personalidad:

Entrevista clínica estructurada SCID II.

6. Ansiedad:

Escala de Hamilton (HAM A)

Inventario de ansiedad rasgo-estado (STAI).

Para analizar las diferencias entre las variables psicológicas en función del grupo diagnóstico se utiliza la prueba t de Student para muestras independientes tras comprobar que las variables cuantitativas cumplen criterios normalidad (Pruebas Kolmogorov-Smirnov, y Shapiro-Whilk). En el caso de las variables cualitativas: Bernstein (trauma sexual infantil, trauma sexual categorial, trauma sexual gravedad), se utiliza la prueba chi-cuadrado.

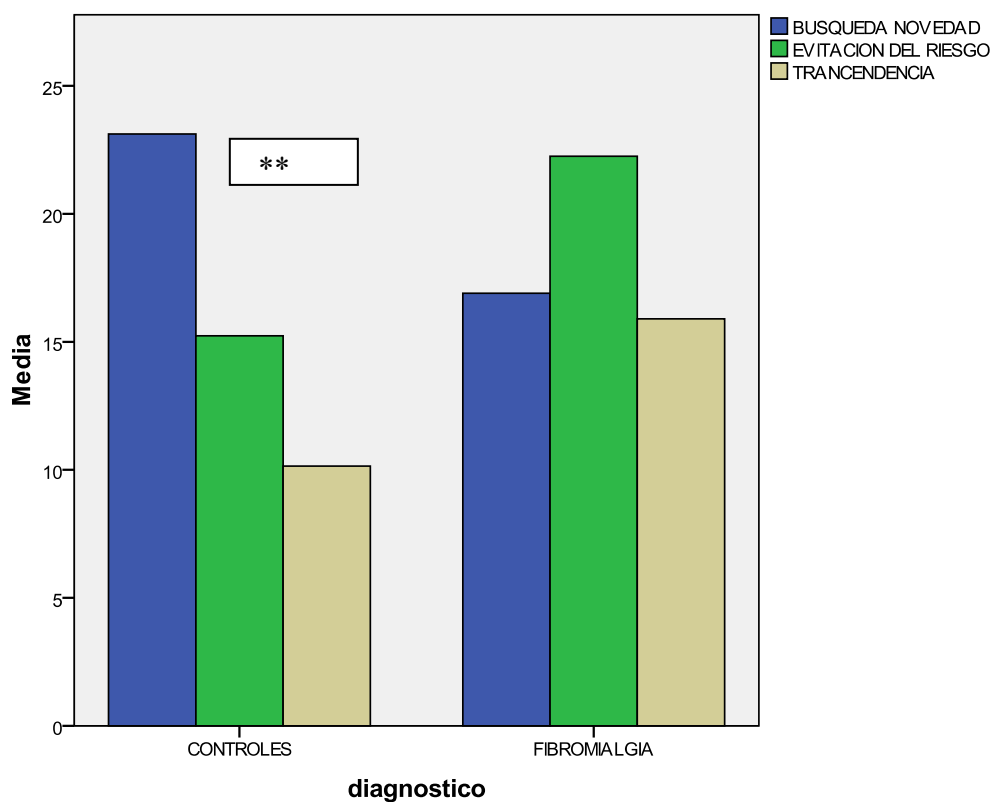
RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

2.1. Inventario de temperamento y carácter de Cloninger:

Dimensiones del temperamento: búsqueda de novedades (busc), evitación del daño (evit), dependencia en la recompensa (dep), persistencia (persis) en cuanto al temperamento. Dimensiones del carácter: autodirección (auto), cooperación (coop), autotranscendencia (trans).

Resultados: existen diferencias en las siguientes variables:

- “búsqueda de novedades”: $t=4,139$, $p<0,001$, siendo superior en el grupo control.
- “evitación del daño” $t=-4,452$, $p<0,001$, siendo superior en la FM.
- “autotranscendencia” $t=-3,832$, $p<0,001$, siendo superior en la FM.



RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

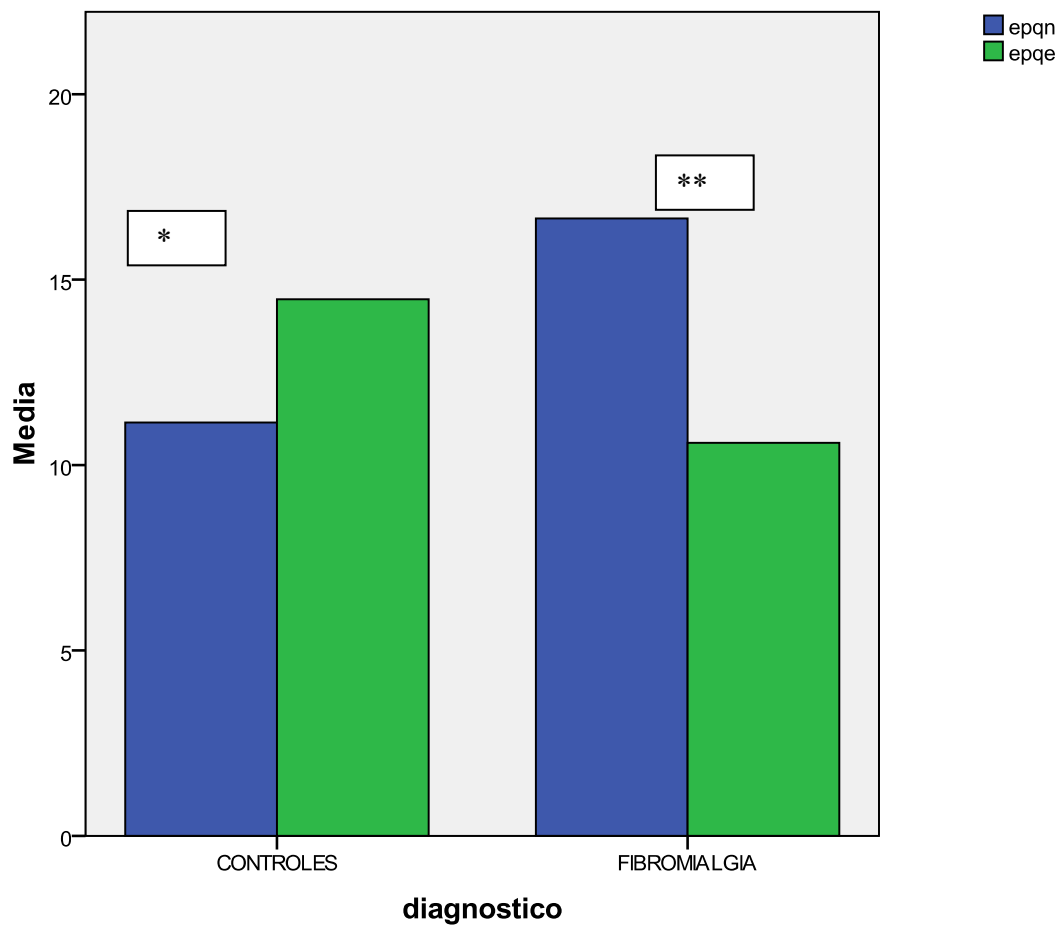
2. 2. Cuestionario Personalidad Eysenck (EPQ)-Diagnóstico

Dimensiones: extroversión, neuroticismo, y psicoticismo

La dimensión de EPQ-P no sigue una distribución normal, por lo que empleamos como prueba no paramétrica la U de Mann-Whitney. El resto de las dimensiones si cumplen criterios de normalidad.

Resultados: existen diferencias en las siguientes variables:

- “Extroversión” $t=3,215$ y $p=0,002$, siendo inferior en la FM.
- “Neuroticismo” $t=-3,630$ y $p=0,001$, siendo superior en la FM



RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

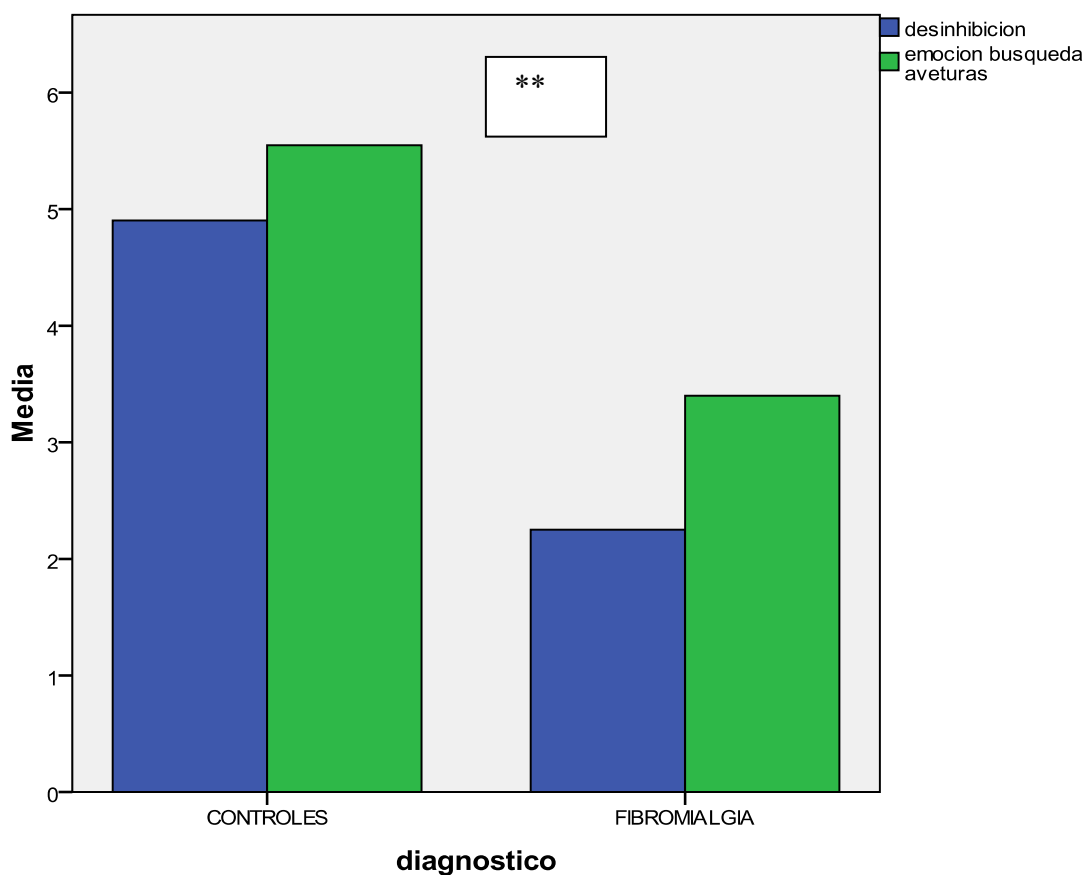
3.3. Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman (SSS)-Diagnóstico

La escala recoge cuatro dimensiones, que son: búsqueda de experiencias (ES); susceptibilidad al aburrimiento (BS); desinhibición (DIS); emoción y búsqueda de aventuras (TAS).

La dimensión susceptibilidad al aburrimiento (BS), no cumple criterios de normalidad, por lo que se analizará con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Resultados: existen diferencias en las siguientes variables:

- “Desinhibición” (DIS) $t=5,050$ y $p < 0,001$, siendo inferior en la FM.
- “Emoción y búsqueda de sensaciones” (TAS) $t=3,779$, $p < 0,001$, siendo inferior en la FM.



RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

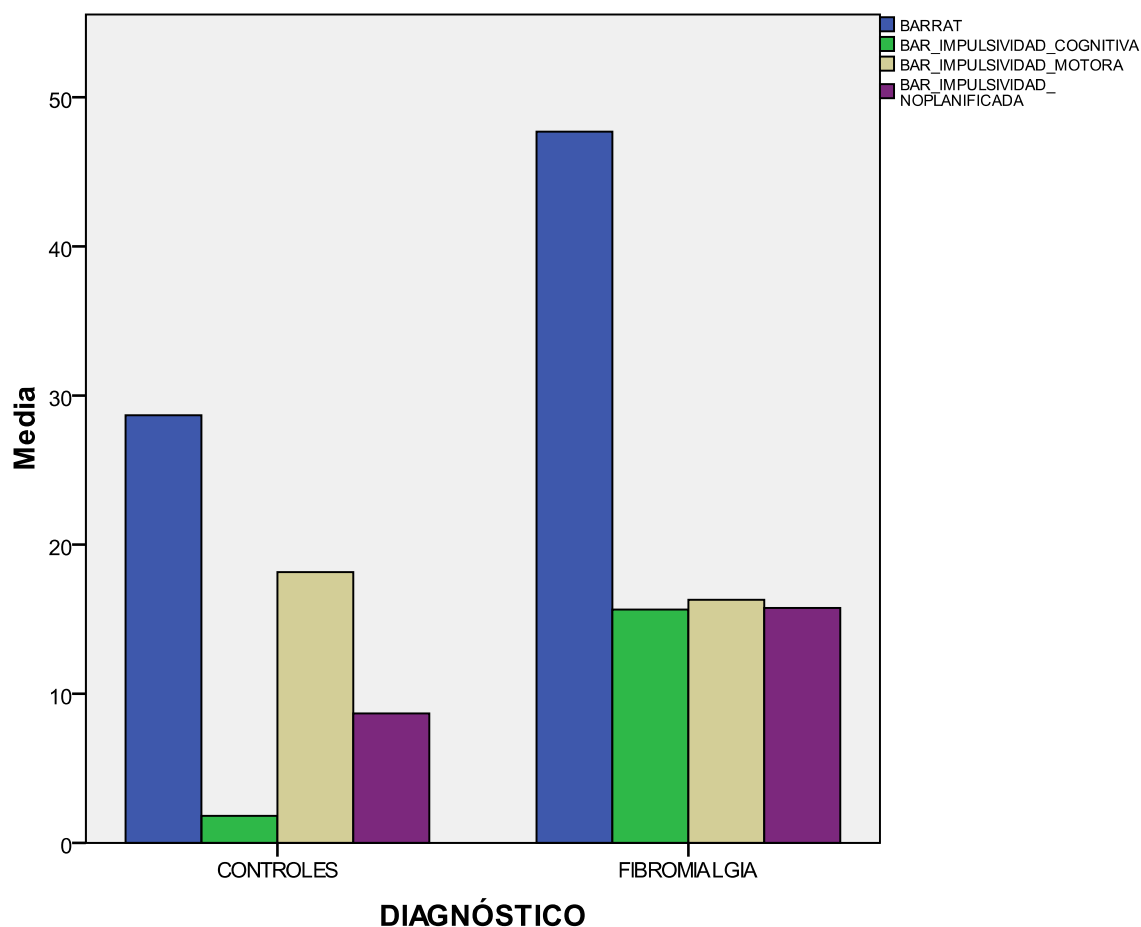
4.4. Escala impulsividad de Barrat (BIS)–DiagnósticoDimensiones: impulsividad total (barrat total), impulsividad motora, impulsividad cognitiva e improvisación/ausencia de planificación (BARINP))

La variable impulsividad no planificada no cumple criterios de normalidad, por lo que se analiza con la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: existen diferencias en las siguientes variables:

- “Impulsividad total”: $t=6,180$, $p < 0,001$, siendo superior en el grupo fibromialgia.
- “Impulsividad cognitiva” : $t=14,585$, $p < 0,001$, siendo superior en el grupo fibromialgia.
- Impulsividad motora: $t=1,029$ $p= 0,003$, siendo superior en el grupo control.
- “Impulsividad no planificada”: $U= 4,33$, $p < 0,001$, siendo superior en el grupo fibromialgia.

RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES



2.5. Cuestionario de Estilos de Afrontamiento COPE –Diagnóstico

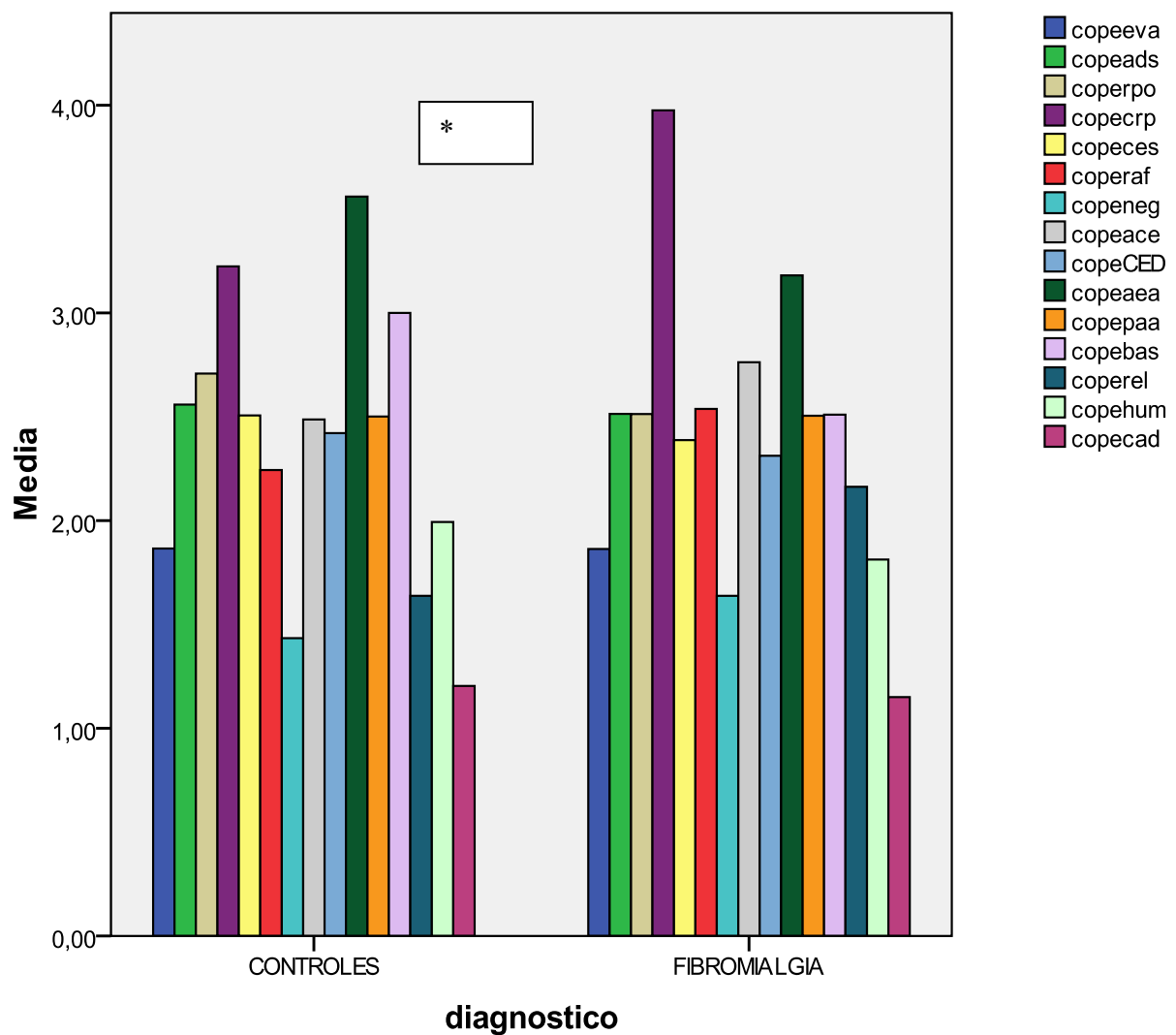
Estrategias de afrontamiento son: búsqueda de apoyo social (bas); religión (rel), humor (hum); consumo de alcohol o drogas (cad); planificación y afrontamiento activo (paa); abandono de los esfuerzos de afrontamiento (aea); centrarse en las emociones y desahogarse (ced); aceptación (ace); negación (neg); refrenar el afrontamiento (raf); concentrar esfuerzos para solucionar la situación (ces); crecimiento personal (crp); reinterpretación positiva (rpo); actividades distractoras de la situación (ads); evasión (eva).

Las dimensiones: rel, cad, aea, neg, y crp no cumplen criterios de normalidad, y son analizadas por la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El resto de las dimensiones sí cumplen los criterios.

Resultados: existen diferencias en las siguientes variables:

RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

- “Búsqueda apoyo social” $t = 3,128$, $p = 0,003$, siendo superior en el grupo control.
- “Abandono de los esfuerzos de afrontamiento” $U = 237$, $p = 0,015$, siendo superior en el grupo control.
- “Refrenar el afrontamiento” $t = -2,068$, y $p = 0,043$, siendo superior en el grupo control.



RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

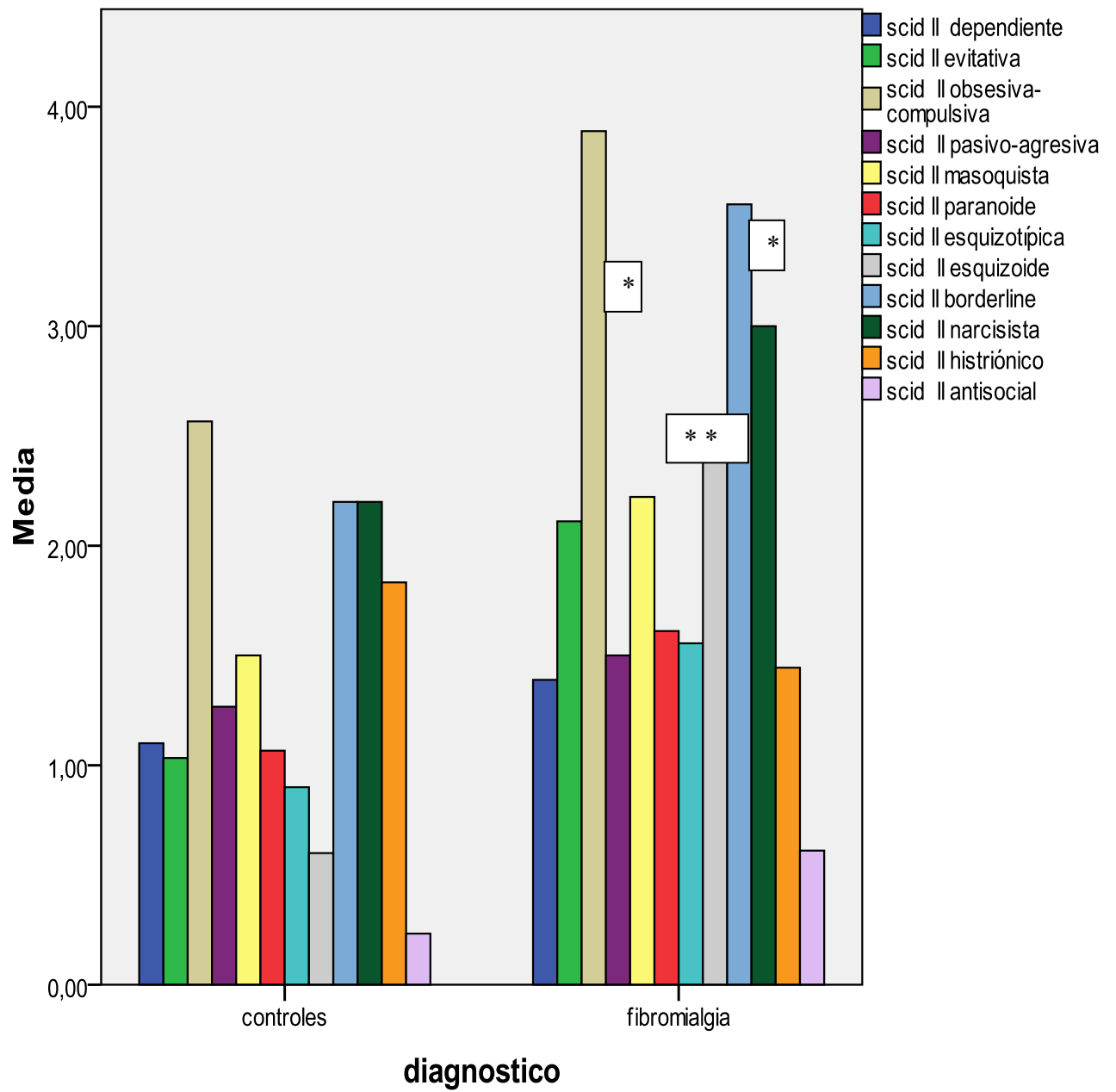
2.6. Cuestionario de Personalidad SCID II–Diagnóstico:

Rasgos de personalidad: dependiente, evitativo, pasivo-agresivo, depresivo, obsesivo-compulsivo, esquizoide, esquizotípico, paranoide, narcisista, histriónico, borderline, antisocial. Los rasgos obsesivo-compulsivo, narcisista y borderline cumplen criterios de normalidad, el resto no y serán analizados con la U de Mann-Whitney.

Resultados: existen diferencias en los siguientes rasgos, siendo todos superiores en el grupo de FM:

- Esquizoide: $U = 94,500$, $p < 0,001$
- Obsesivo-compulsivo: $t = -2,828$, $p = 0,007$
- Borderline: $t = -2,073$, $p = 0,044$

RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

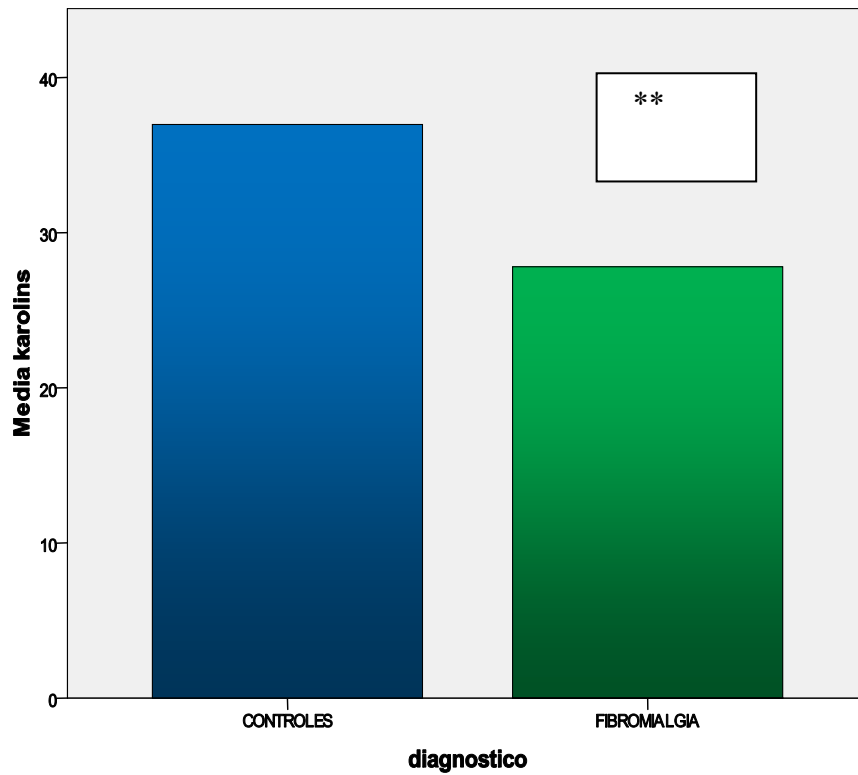


RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

2.7. Escala de personalidad de Karolinska-Diagnóstico:

Resultados: existen diferencias entre la variable y el grupo diagnóstico:

$t=3,743$, $p < 0,001$, siendo superior en el grupo control.



2.8. Antecedentes traumáticos:

Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein: mide las variables “antecedentes traumáticos infantiles totales”, “trauma sexual infantil”, “trauma infantil categorial”, y “trauma infantil gravedad”

Cuestionario de Historia de Trauma (THQ): mide las variables “antecedentes traumáticos total”, que se subdivide en: “antecedente traumáticos delitos”, “antecedentes traumáticos catástrofe”, y “antecedentes traumáticos físicos”

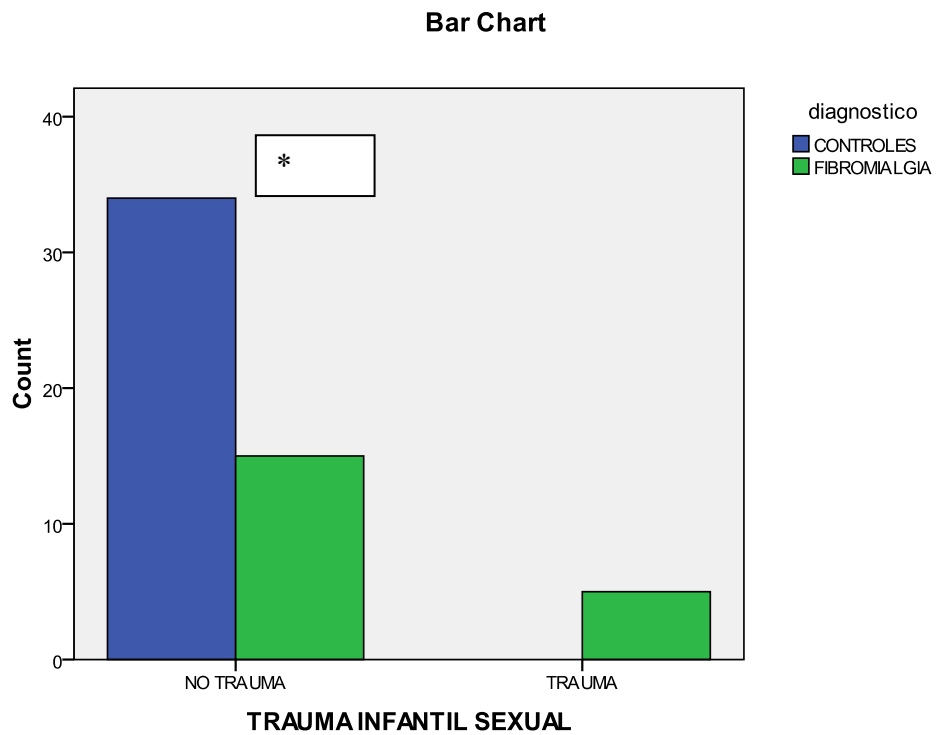
Las variables cuantitativas “antecedentes traumáticos infantiles total”, “antecedentes traumáticos total”, “antecedente traumáticos delitos”, “antecedentes traumáticos catástrofe”, y “antecedentes traumáticos físicos” no siguen una distribución de normalidad, por lo que son analizados con la U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas: trauma sexual infantil, trauma infantil categorial, trauma infantil gravedad se analizan con la prueba de chi-cuadrado.

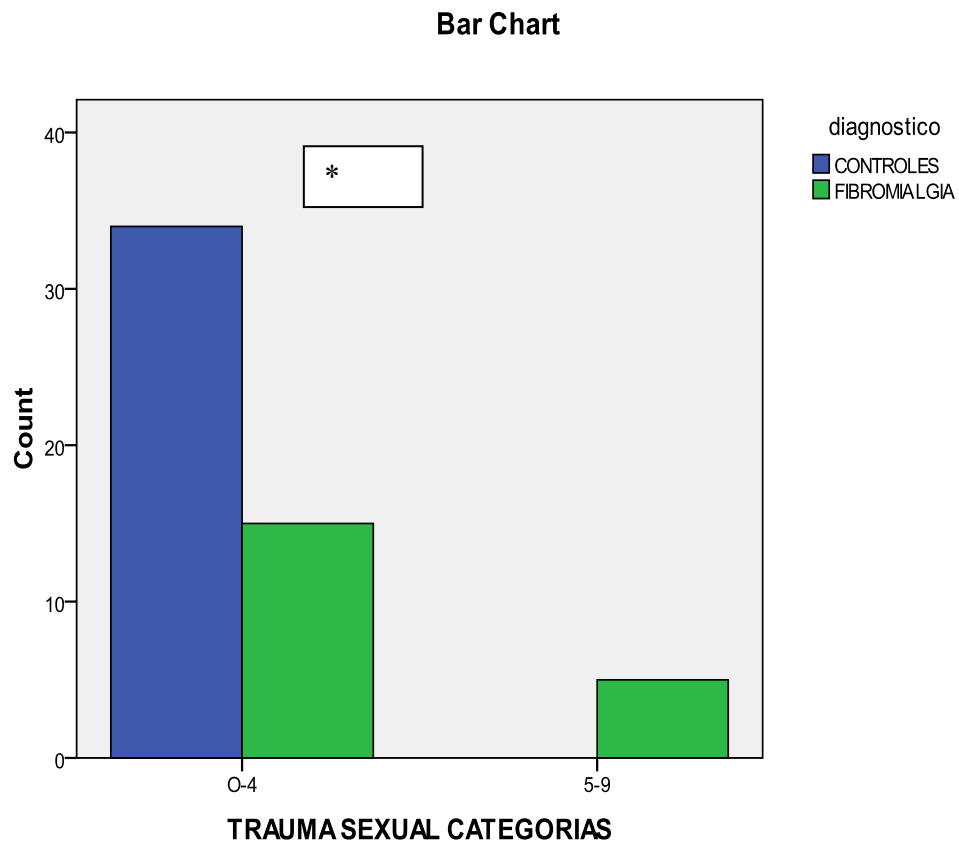
2.8.1. Resultados variables cualitativas:

Trauma sexual infantil (1 si- 2 no): chi cuadrado =9,367, Test exacto Fisher =0,005. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, siendo mayor la presencia de trauma en el grupo de FM.

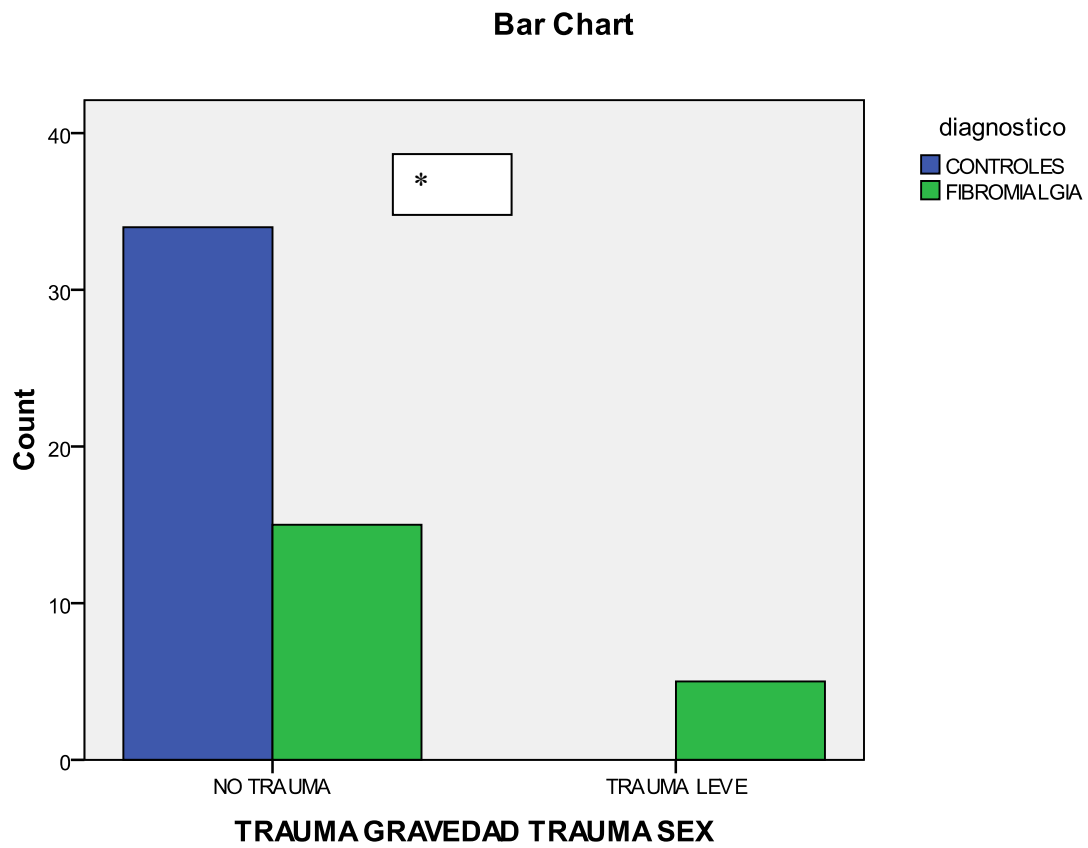
RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES



Trauma sexual categorial: n° episodios 1 (0-4), 2 (5-9), 3 (10-15): chi cuadrado =9,367, Test exacto de Fisher =0.005. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, siendo mayor el número de antecedentes traumáticos en el grupo de FM.



Trauma sexual gravedad (1: no trauma, 2:leve, 3:grave): Valor chi cuadrado =9,367, Test exacto Fisher =0,005. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, siendo de mayor gravedad los traumas en el grupo de FM.

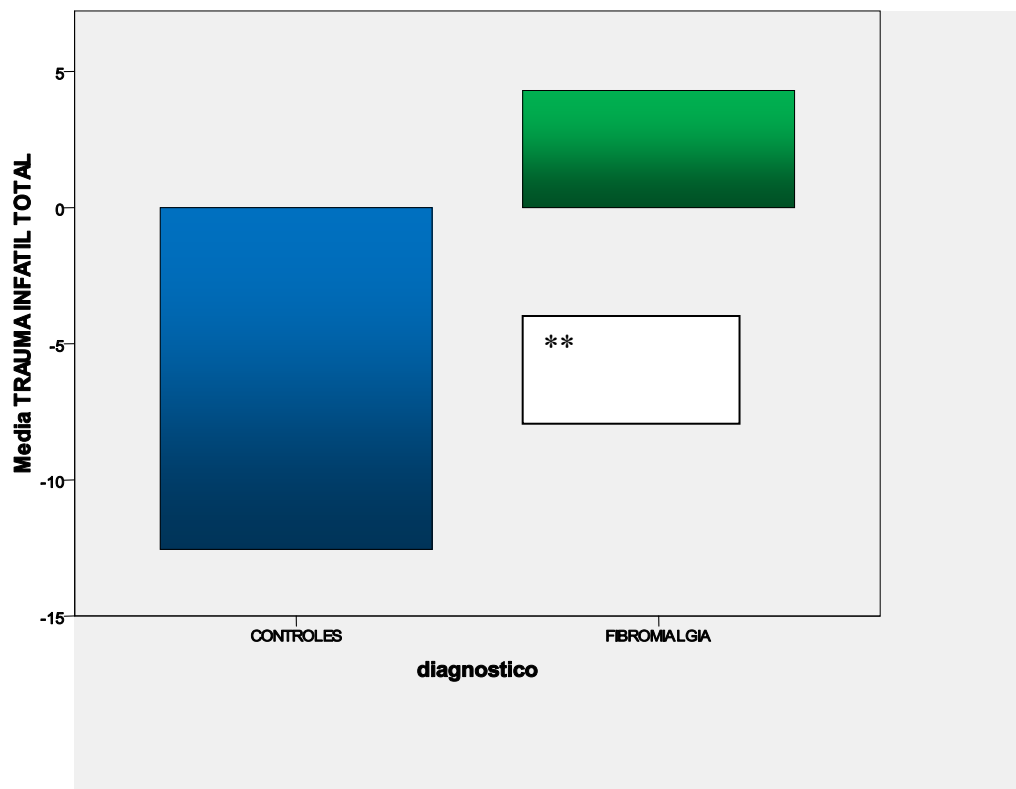


2.8.2. Resultados variables cuantitativas

Trauma infantil total:

Tras el análisis estadístico, obtenemos con la prueba U de Mann-Whitney un valor de $U=22,5$, con una $p < 0,001$. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, presentando mayor número de traumas infantiles el grupo de FM.

RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

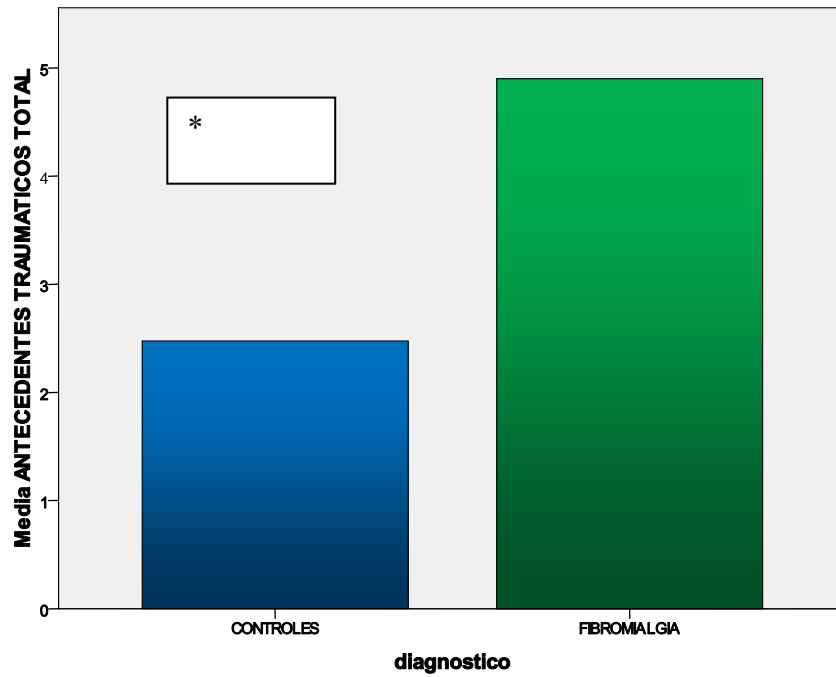


Antecedentes traumáticos:

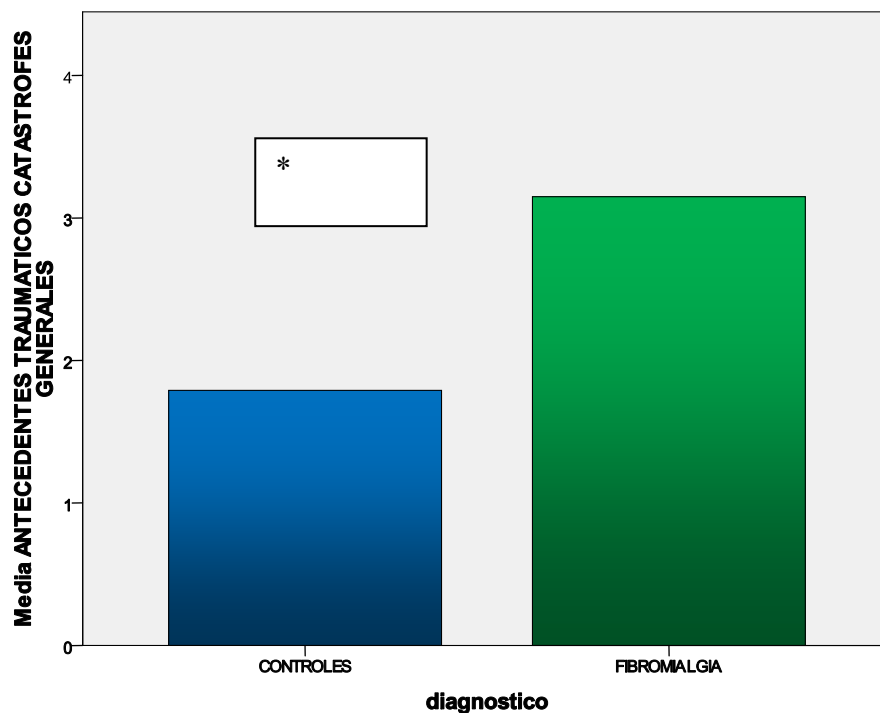
Tras análisis con U de Mann-Whitney:

-Antecedentes traumáticos totales $U = 202$, y $p = 0,003$. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, siendo mayor en el grupo de FM.

RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES



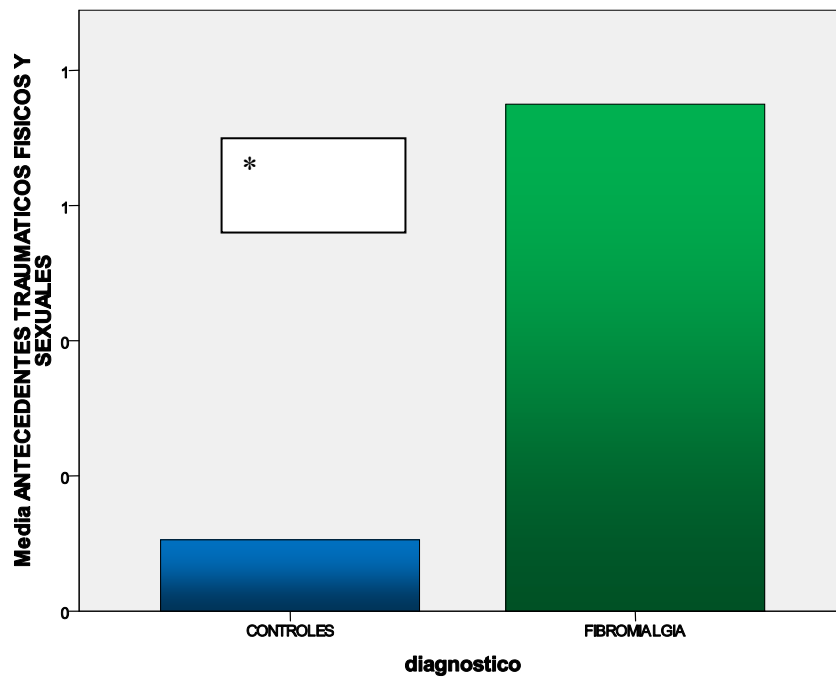
-Antecedentes traumáticos catástrofes: $U=257,5$, $p =0,041$. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, siendo mayor en el grupo de FM.



-Antecedentes traumáticos delitos: $U=305,5$ $p =0,191$.

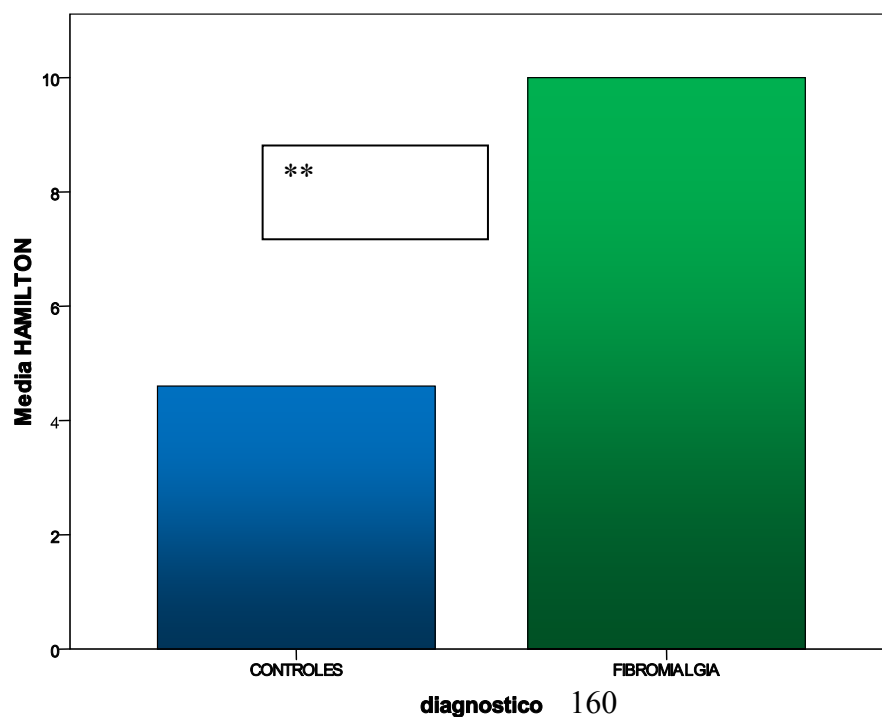
RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

-Antecedentes traumáticos físico-sexuales: $U= 275$, $p =0,012$. Existen diferencias significativas entre los dos grupos diagnósticos, siendo mayor en el grupo de FM.



2.9. Escala Hamilton ansiedad (HAM-A)- Diagnóstico:

No cumple criterios de normalidad por lo que se analiza con la prueba U de Mann-Whitney. Se obtiene: $U= 114$, $p <0,001$, siendo superior en la FM.



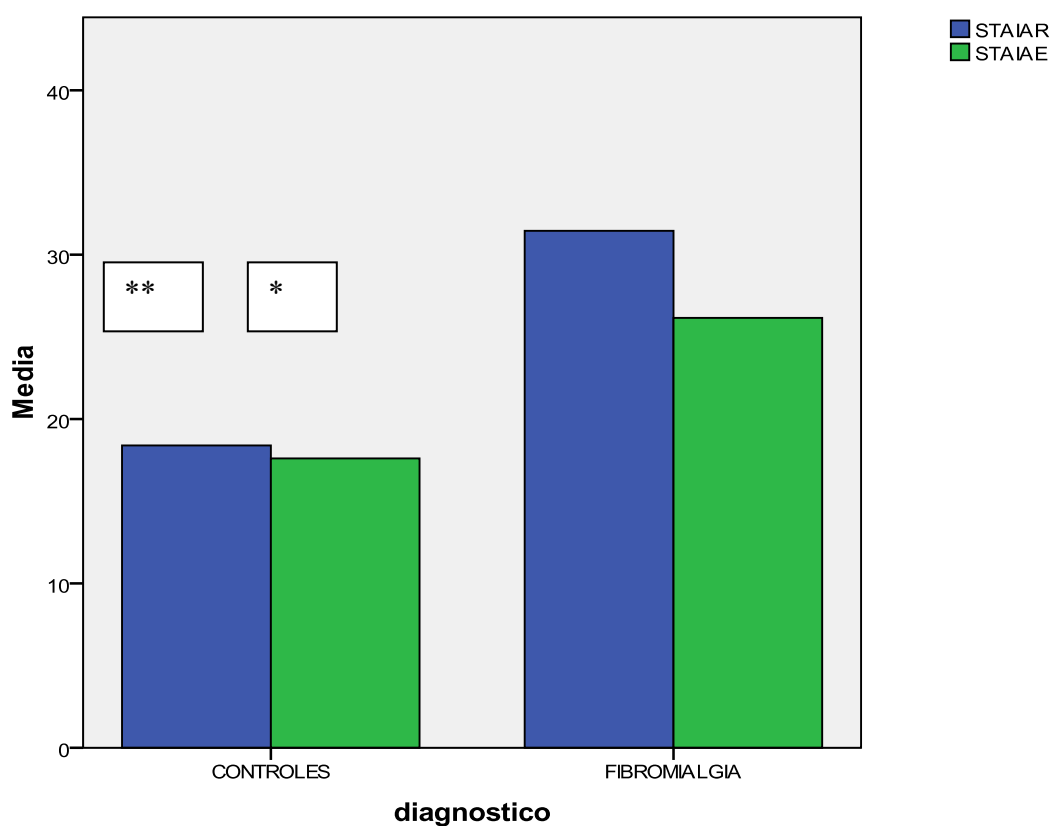
RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

2.10. Inventario de ansiedad estado rasgo (STAI)-Diagnóstico:

Se valora la ansiedad como estado (A/E), y como rasgo (A/R). Para ello primero confirmamos que se cumple el criterio de normalidad (Pruebas Kolmogorov-Smirnov, y Shapiro-Whilk), y posteriormente realizamos el análisis con la Prueba T de Student p ara muestras independientes.

Resultados: se encuentran diferencias en las siguientes variables:

- “ansiedad-rasgo” $t = -4,902$, $p < 0,001$, siendo superior en la FM
- “ansiedad-estado” $t = -2,478$, $p = 0,016$, siendo superior en la FM



RESULTADOS. VARIABLES PSICOLÓGICAS EN FM Y CONTROLES

Resultados:

Prueba t Student para variables psicológicas en función del diagnóstico

Mayor puntuación en FM que en controles				Menor puntuación en FM que en controles			
Variables personalidad	t	df	p	Variables personalidad	t	df	p
TCI-Evitación daño	4.452	52	0.000	TCI-Búsqueda novedades	4.193	52	0.000
TCI-Autotrascendencia	3.832	52	0.000	KSP	3.743	52	0.000
EPQ-Neuroticismo	3,630	52	0,001	EPQ –Extroversion	3,215	52	0,002
BIS total	6,180	55	0.000	BIS impul motora	1,029	55	0,003
BIS-Impulsividad cognitiva	14,585	55	0.000	SSS-DIS	5.050	49	0.000
BIS- Impulsividad no planificada	4,33	55	0.000	SSS-TAS	3.779	49	0.000
Bernstein. Trauma inf total	22,5		0,000	COPE-BAS	3,128	56	0,003
THQ. Antecedentes trauma total	202		0,003	COPE-RAF	-2,0	56	0,043
THQ. Antecedentes trauma catástrofes	257		0,041	COPE-AEA	2,755	56	0,008
THQ. Antecedentes trauma fis-sexual	257		0.012				
Bernstein-presencia trauma inf sexual	9,367		0,005				
Bernstein-gravedad trauma inf sex	9,367		0,005				
Bernstein- categorias trauma inf sex	9,367		0.005				
ANSIEDAD							
HAM-A	114		0,000				
STAI-AE	2,478	56	0.016				
STAI- AR	4.902	56	0.000				
TRASTORNO PERSONALIDAD							
Scid II-esquizoide	94,5	46	0,000				
Scid II- obsesivo-compul	2,828	46	0,007				
Scid II- borderline	2,073		0,044				

TCI : Inventario temperament y character Clonninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat; **EPQ**: Cuestionario personalidad Eysenck;; **THQ**: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad; **STAI**: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3. Relación entre las variables psicológicas y las variables biológicas

3.1 Diferencias psicológicas entre supresores y no supresores.

Consideramos supresión cuando los niveles de cortisol post dexametasona son inferiores a 5 mcg/dL. Tras aplicar t de Student, encontramos diferencias significativas entre las variables siguientes y la presencia o no de supresión:

Análisis relación entre variables supresor/no supresor y variables psicológicas

MAYOR PUNTUACION EN NO SUPRESORES			MAYOR PUNTUACION EN SUPRESORES		
Variables personalidad			Variables personalidad		
TCI-Búsq noved	t 3,431	p 0,001	TCI-Evit riesgo	t -5,007	p 0,000
			BIS total	t -3,867	p 0,000
TCI Autodireccion	t 2,047	p 0,046	BIS imp cognitiva	U 156	p 0,001
			BIS no planificada	U 147	p 0,001
Karolinska	t 2,872	p 0,006			
EPQ-extroversion	t 4,002	p 0,000	EPQ-Neuroticismo	t -3,512	p 0,001
SSS- ES	t 2,754	p 0,008			
SSS-DIS:	t 2,887	p 0,006	Trauma infantil total	U 274	p 0,042
SSS-TAS:	t 3,533	p 0,001			
SSS-BS:	U 168,5	p 0,018	A. traumá físico-sex	U 249	p 0,018.
			COPE rel	U 207,5	p 0,022
COPE hum	t 3,168	p 0,003.	COPE crp	U 222	p 0,039
			Hamilton	U 137	p 0,003
COPE aea	U 227	p 0,05	STAI AR	t -2,524	p 0,015
COPE rpo	t 2,758	p 0,008	SCID II Obse-Compu	t -2,961	p 0,01
			SCID II-borderline	t -2,398	p 0,021
			SCID II-esquizoide	U 102	p
			0,000		

TCI : Inventario temperamento y carácter Cloninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat; **EPQ**: Cuestionario personalidad Eysenck;;

THQ: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad; **STAI**: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3.2 Correlaciones ente variables psicológicas y cortisol basal (cortisol pre-dexametasona)

Se analiza el grado de correlación entre los niveles basales de cortisol y las distintas variables psicológicas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas.

En el caso de estudiar la correlación con variables cualitativas, se utiliza el coeficiente de Kendall. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

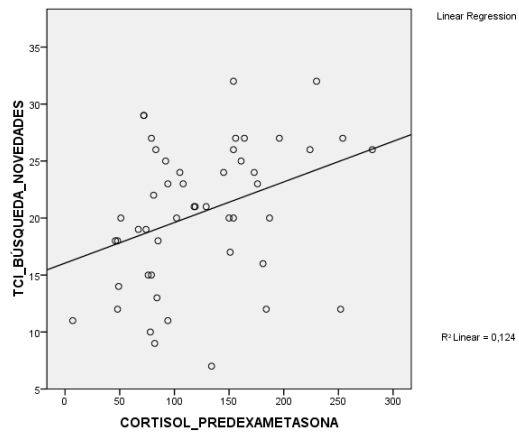
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

Análisis correlación entre variables psicológicas y cortisol basal

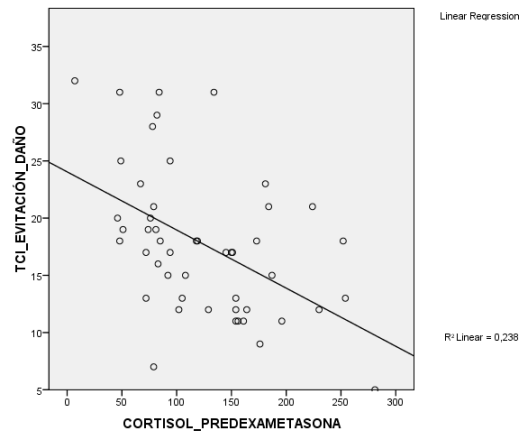
Correlación positiva con niveles de cortisol pre dexametasona			Correlación negativa con niveles de cortisol pre dexametasona		
Variable personalidad	Coef	p	Variable personalidad	Coef	p
TCI-Búsqueda novedades	0.352	0.013	TCI-Evitación daño	-0.488	0.000
KSP	0.285	0.047			
EPQ-Extraversión	0.341	0.016	EPQ-Neuroticismo	-0.339	0.017
			BIS-impul cognitiva	-0.359	0.008
			BIS total	-0,437	0,001
			BIS-impuls no planificada	-0,353	0,010
COPE aea	0.299	0,029			
SSS-DIS	0.382	0.007			
SSS-TAS	0.456	0.001	Bernst- Trau infantil total	-0,472	0,000
			THQ-Ant trauma total	-0.314	0.022
			HAM-A	-0.322	0.024
			STAI-Rasgo	-0.407	0.003
			SCID II esquizoide	-0,500	0,000

TCI : Inventario temperament y character Clonninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat;
EPQ: Cuestionario personalidad Eysenck;; **THQ**: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad;
STAI: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

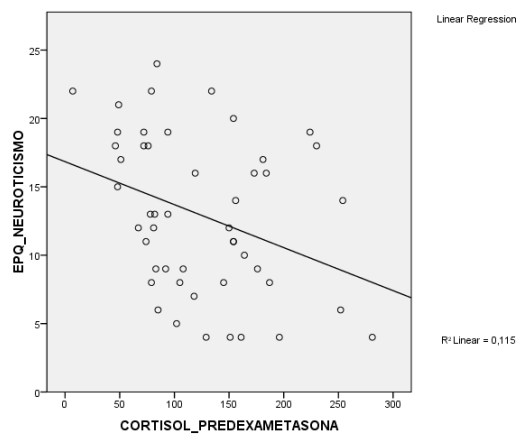
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



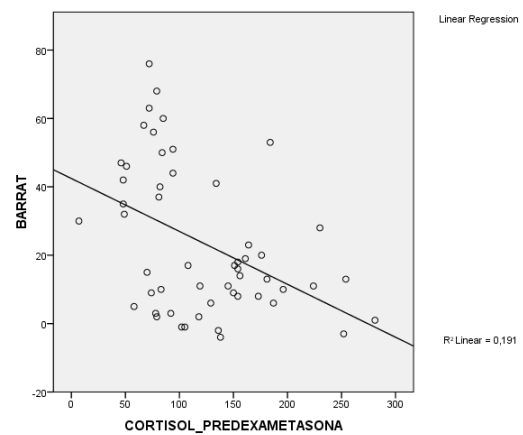
p^*



p^{**}

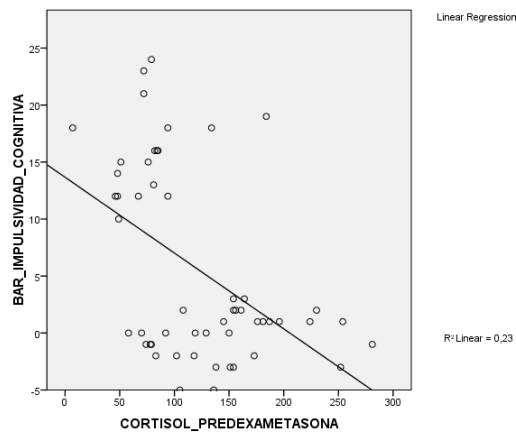


p^*

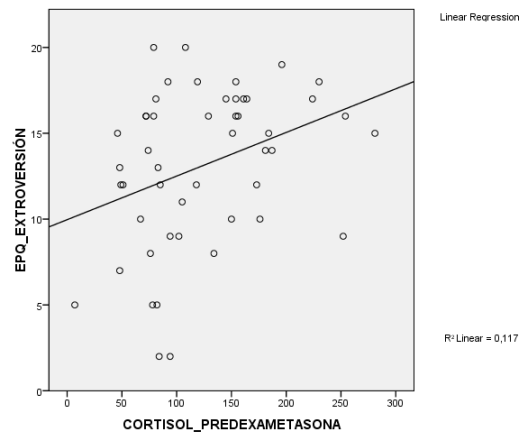


p^*

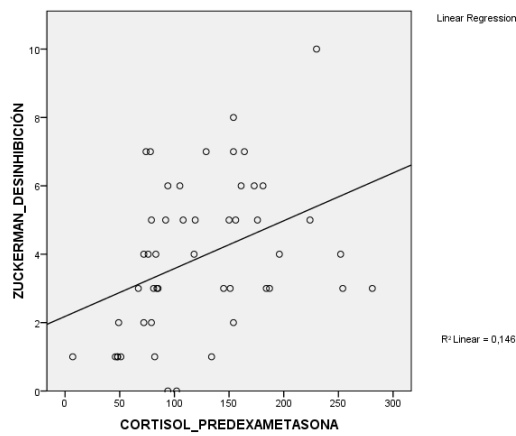
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



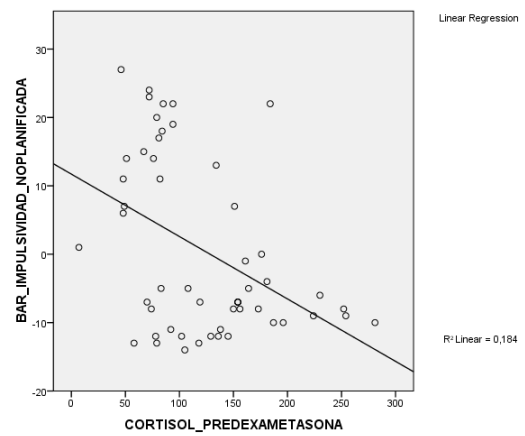
p*



p*

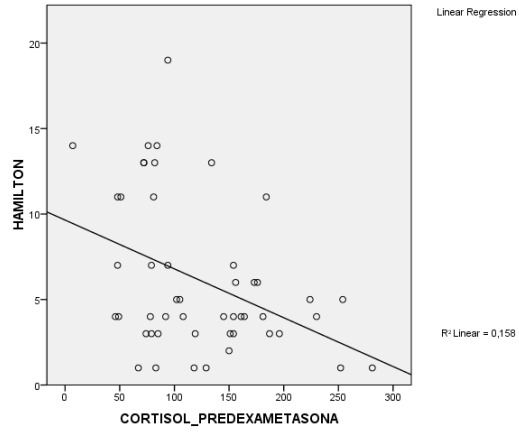


p*

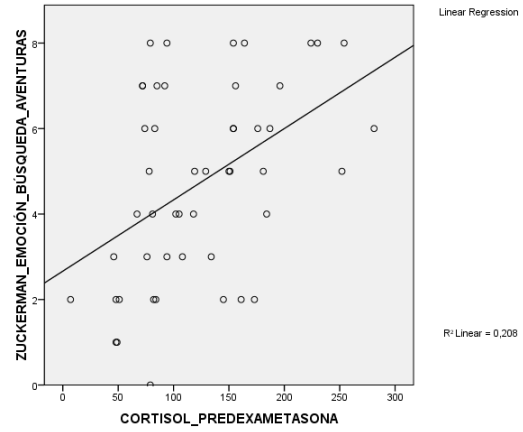


p*

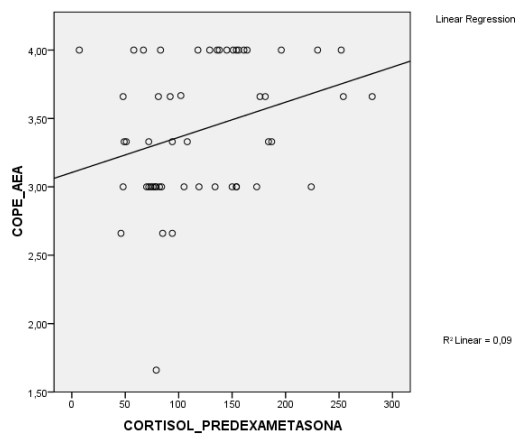
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



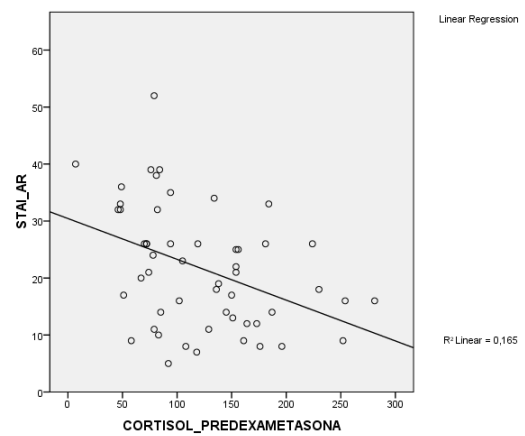
p*



p*

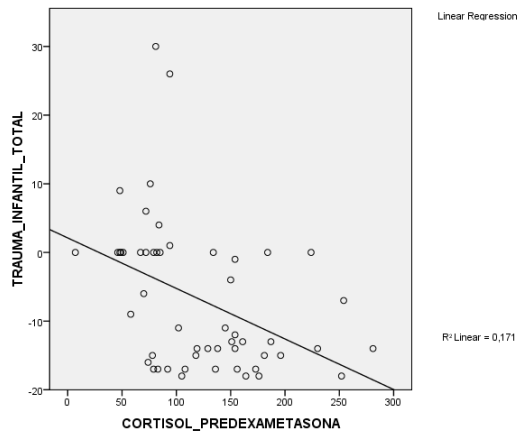


p*

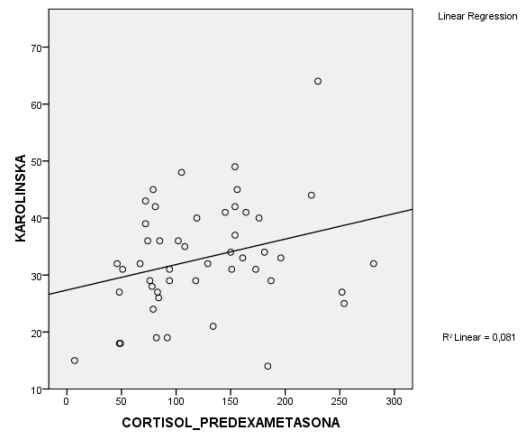


p*

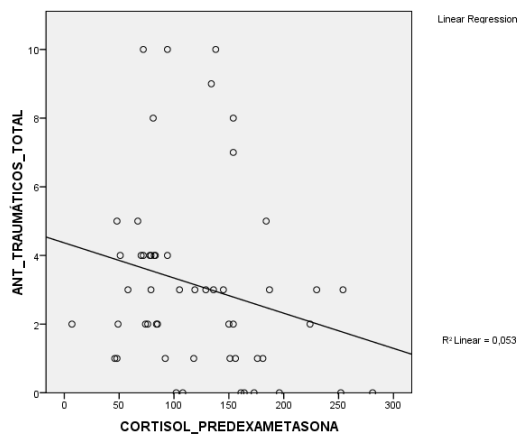
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



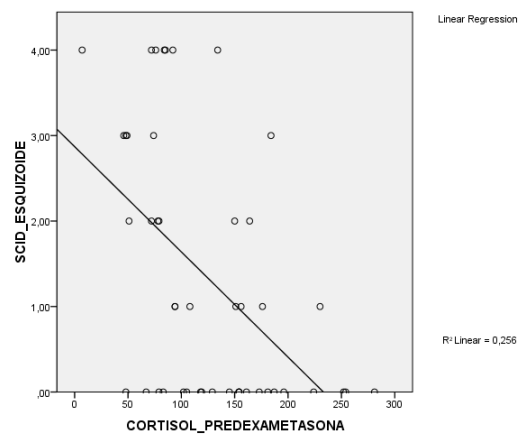
p**



p*



p*



p**

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3.3 Correlaciones entre variables psicológicas y niveles de cortisol post dexametasona.

Se analiza si existe correlación entre los niveles de cortisol post dexametasona, y las distintas variables psicológicas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas. Las variables cualitativas son analizadas con el coeficiente de Kendall. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

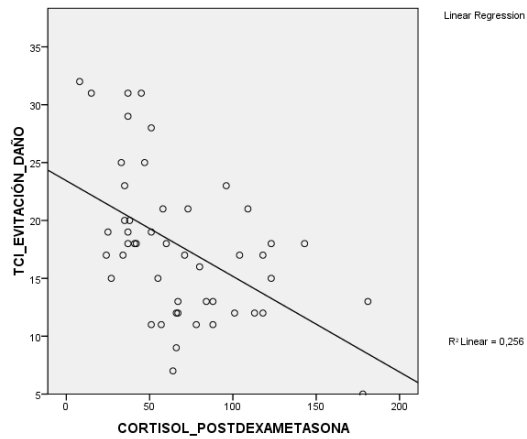
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

Análisis de la correlación entre variables psicológicas y los niveles de cortisol post dexametasona

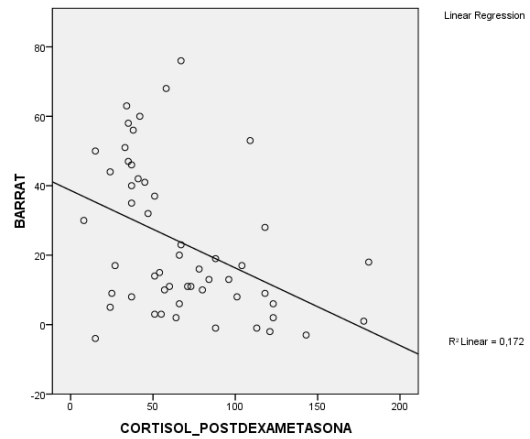
Correlación positiva con niveles de cortisol post dexametasona			Correlación negativa con niveles de cortisol post dexametasona		
Variable psicológica	Coef	p	Variable psicológica	Coef	p
EPQ-Extraversión	0,287	0.046	TCI-Evitación del riesgo	-0,506	0.000
			BIS total	-0.414	0.002
			EPQ-Neuroticism	-0,378	0,007
			Bernstein-Trauma inf total	-0,419	0,002
			THQ-Ant traum fisi-sexual	-0,304	0,027
			Bernst-Pres tra inf sexu	-0,238	0,038
			Bernst-Graved traum sex	-0,238	0,038
			Bernst-Categ trauma sex	-0,238	0,038
SSS-Desinhibición	0.293	0.041	BIS-impuls cognitiva	-0.440	0.001
			BIS-impuls no planif	-0,395	0,003
SSS-Búsqueda emoción	0.310	0.030	Autocontrol COLUMBIA	-0,412	0.003
			HAM-A	-0.506	0.000
			STAI- AR	-0.332	0.015
			SCID II borderline	-0,304	0,038
			SCID II narcisista	-0,329	0,024
			SCID II esquizoide	-0,551	0,000

TCI : Inventario temperamento y carácter Cloninger; BIS: Escala impulsividad Barrat; EPQ: Cuestionario personalidad Eysenck;; THQ: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); Bernstein: trauma infantil; HAM-A: Escala Hamilton par ansiedad; STAI: Inventario ansiedad rasgo-estado; KSP: Escala personalidad Karolinska.; SCID II: entrevista clínica estructurada; SSS: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman.

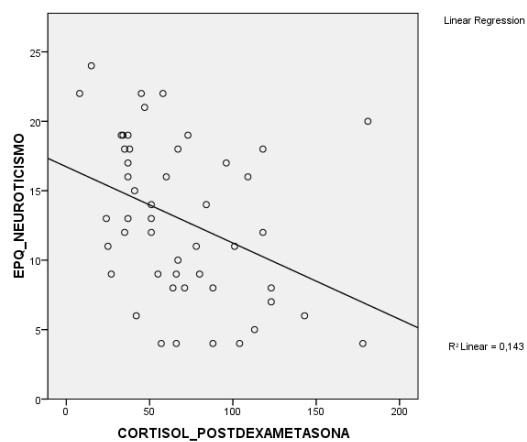
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



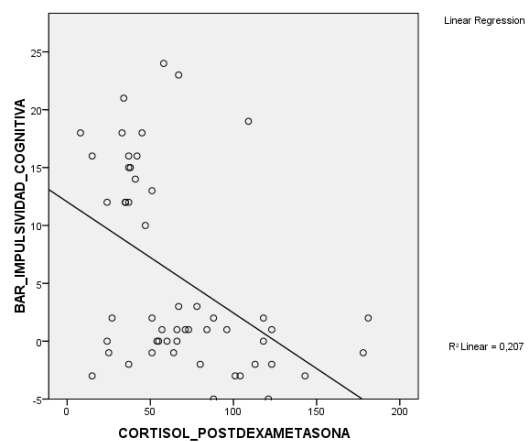
p**



p*

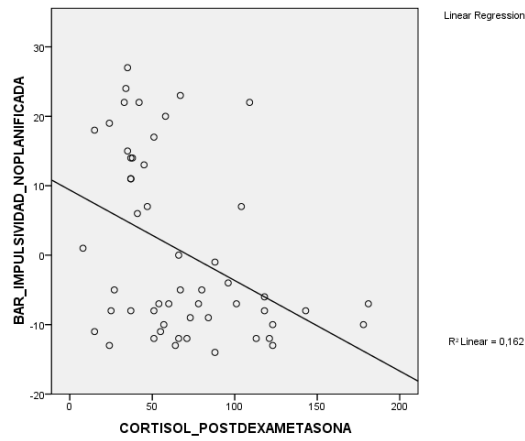


p*

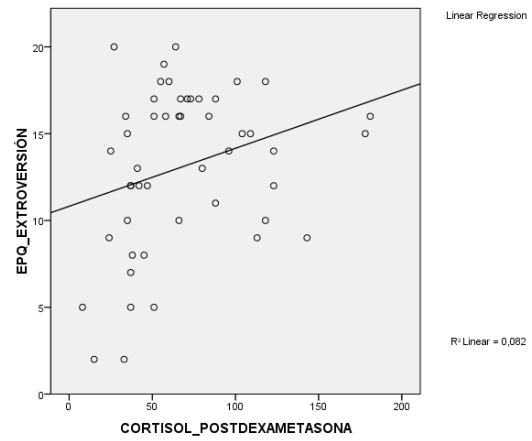


p*

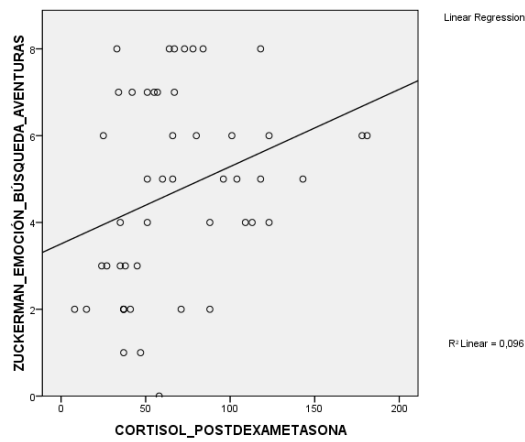
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



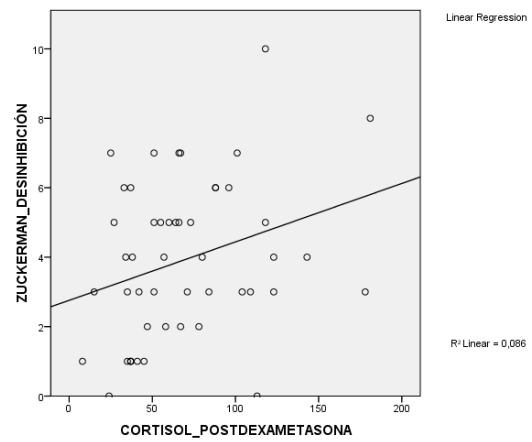
p*



p*

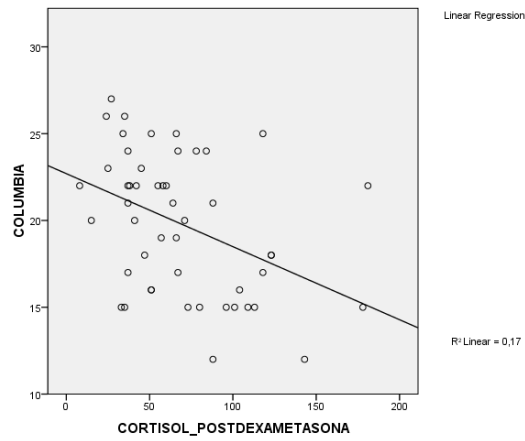


p*

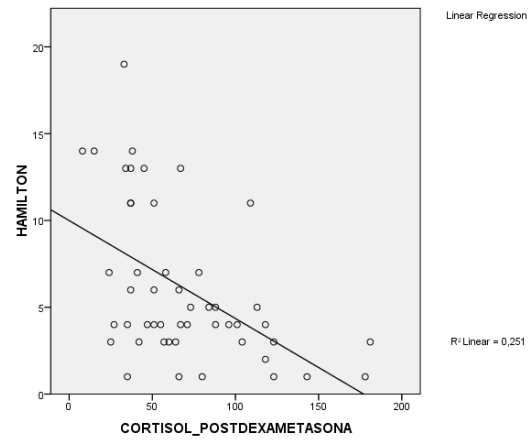


p*

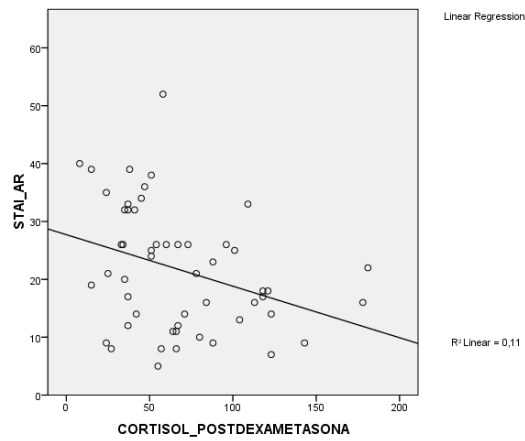
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



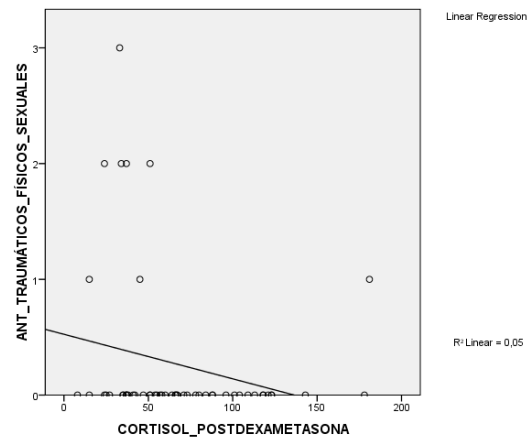
p*



p**

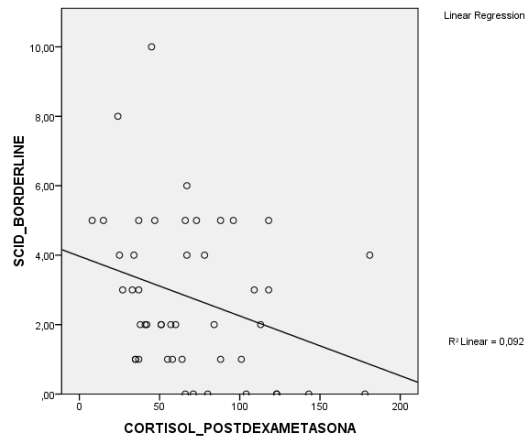


p*

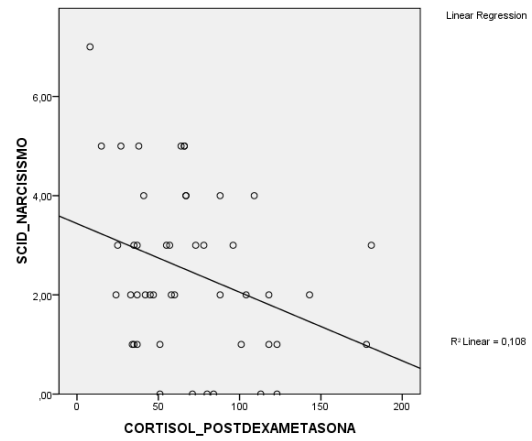


p*

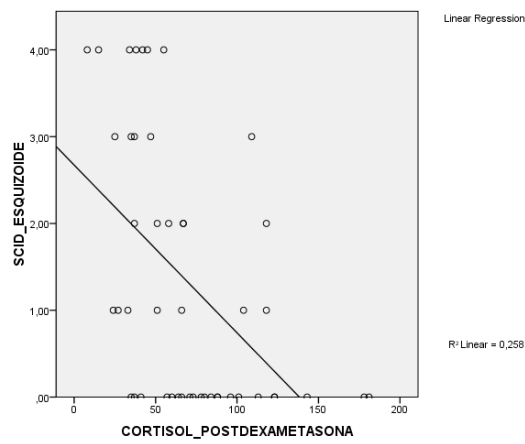
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



p*

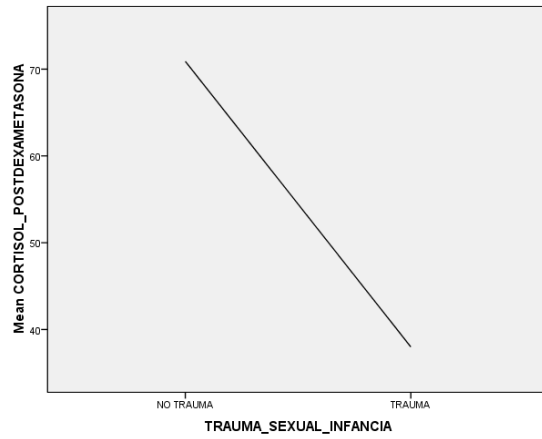


p*

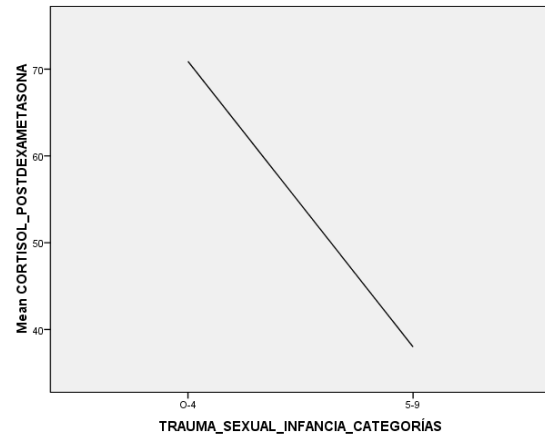


p**

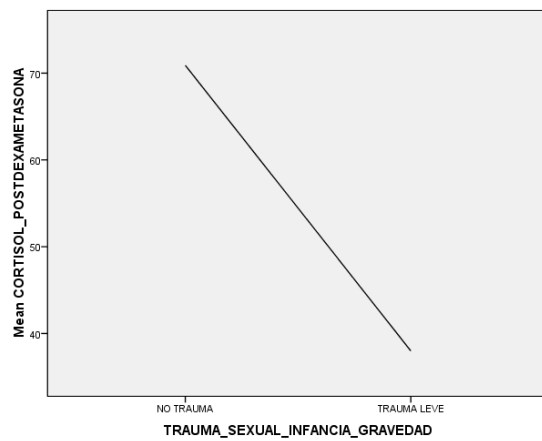
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



p*



p*



p*

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3.4. Correlaciones entre variables psicológicas y el porcentaje de supresión de cortisol.

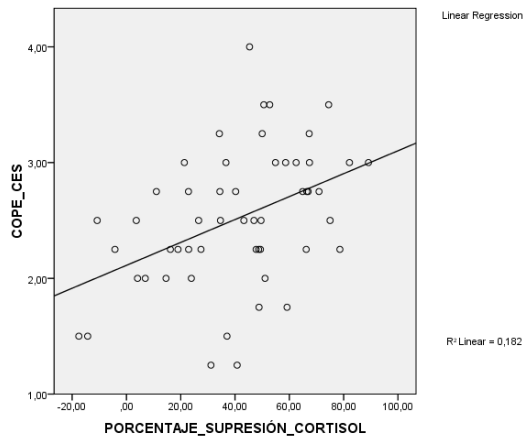
Se mide el grado de correlación que existe entre la variable “porcentaje de supresión de cortisol”, y las distintas variables psicológicas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Análisis de la correlación entre variables independientes: porcentaje supresión cortisol y variables psicológicas

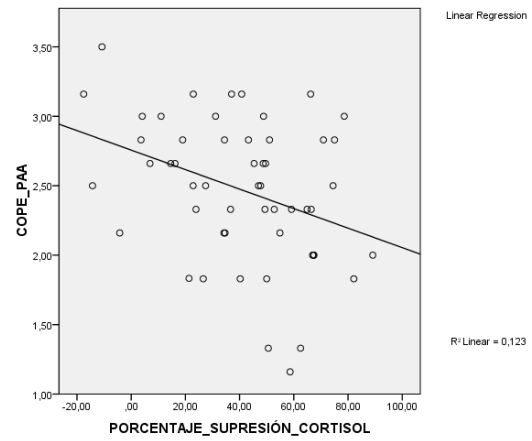
Correlación positiva entre las variables			Correlación negativa entre las variables		
Variable psicológica	Coef	p	Variable psicológica	Coef	p
COPE ces	0,426	0,001	COPE paa	-0,351	0.010
Columbia	0,255	0,013	COPE rpo	-0,332	0,015

TCI : Inventario temperament y character Clonninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat; **EPQ**: Cuestionario personalidad Eysenck;; **THQ**: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad; **STAI**: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

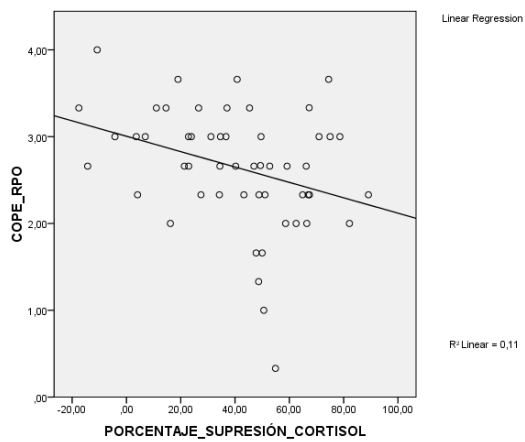
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



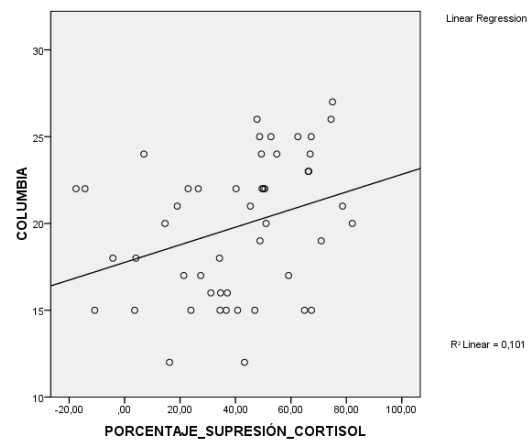
p*



p*



p*



p*

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3.5. Correlaciones entre variables psicológicas y los niveles de testosterona basal.

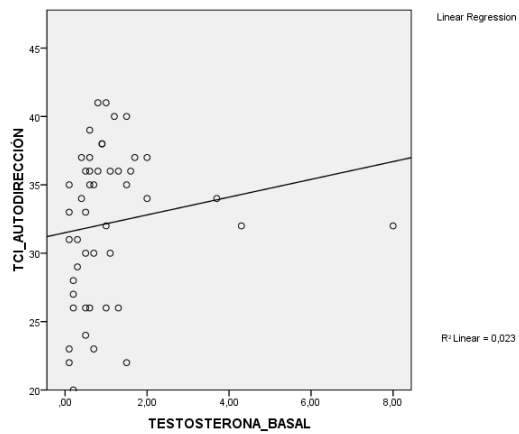
Se mide el grado de correlación que existe entre la variable “testosterona basal”, y las distintas variables psicológicas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Análisis de la correlación entre variables independientes: testosterona basal y variables psicológicas

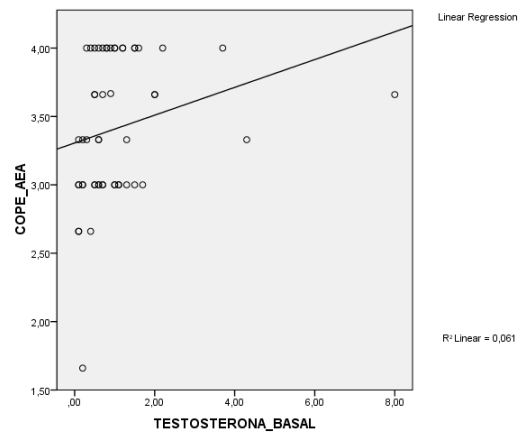
Correlación positiva entre las variables			Correlación negativa entre las variables		
Variable psicológica	Coef	p	Variable psicológica	Coef	p
			TIC autotrascend	-0,303	0,036
TCI autodireccion	0,372	0,009			
COPE aea	0,390	0,004			

TCI : Inventario temperament y character Clonninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat; **EPQ**: Cuestionario personalidad Eysenck; **THQ**: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad; **STAI**: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

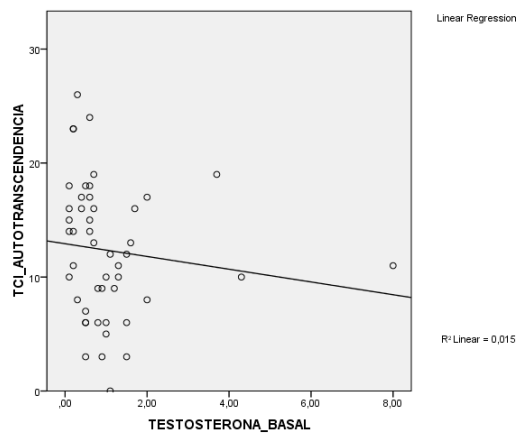
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



p*



p*



p*

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3.6. Correlaciones entre variables psicológicas y niveles de ACTH pre dexametasona.

Se mide el grado de correlación que existe entre la variable “ACTH pre dexametasona”, y las distintas variables psicológicas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

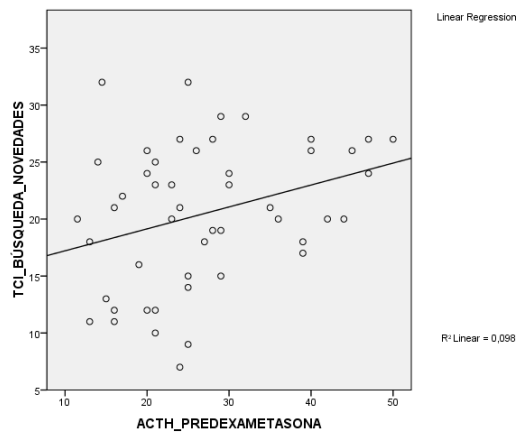
Análisis de la correlación entre variables independientes: ACTH basal y variables

<u>psicológicas</u>					
Correlación positiva entre las variables			Correlación negativa entre las variables		
Variable psicológica	Coef	P	Variable psicológica	Coef	P
TCI-Búsqueda nove	0,314	0,028	TCI-Evitacion riesgo	-0,445	0,001
TCI-Autodirecc	0,422	0,003	SCID II-Narcisista	-0,331	0,023
			SCID II- Pasivo-agresivo	-0,336	0,021
BIS Impuls motora	0,285	0,039			
SSS-TAS	0,288	0,045			
			EPQ-Neuroticismo	-0,351	0,013

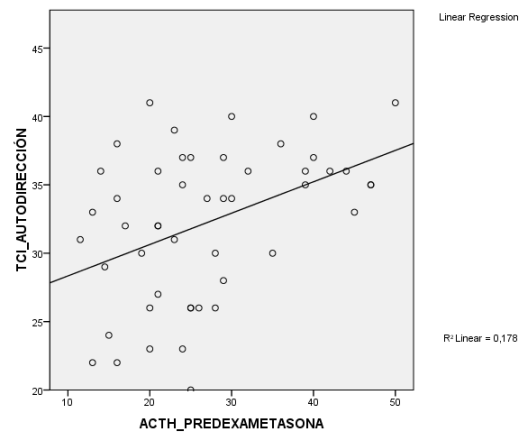
TCI : Inventario temperament y character Clonninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat; **EPQ**: Cuestionario personalidad Eysenck;;

THQ: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad; **STAI**: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

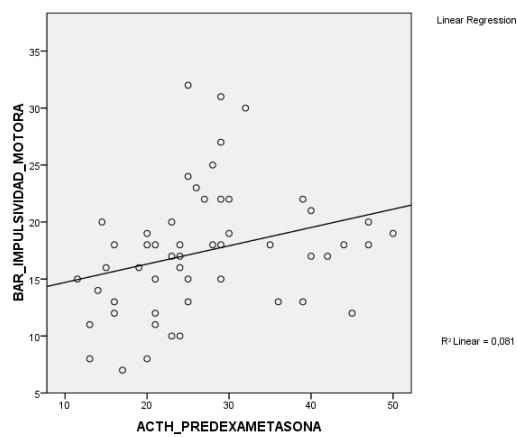
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



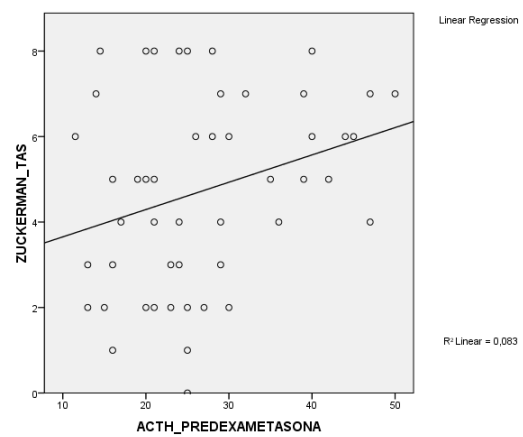
p^*



p^*

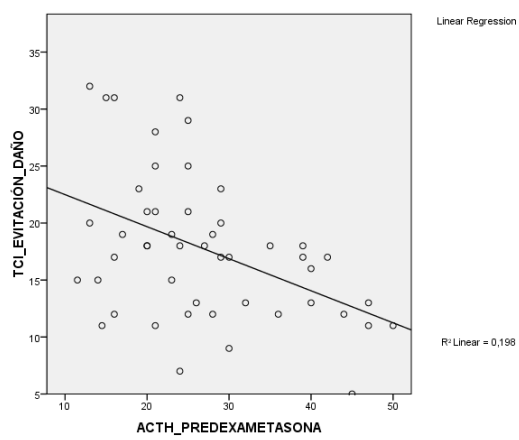


p^*

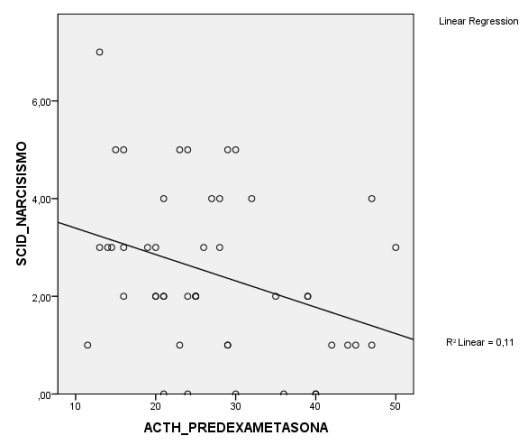


p^*

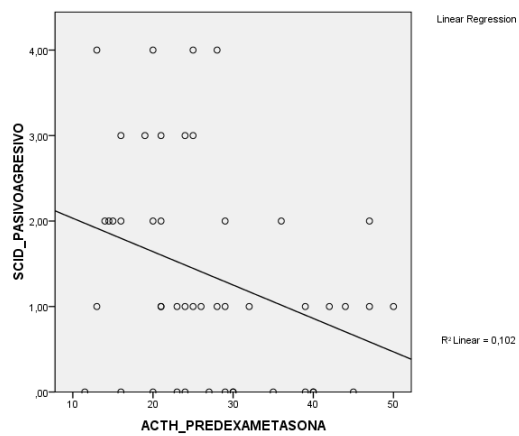
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



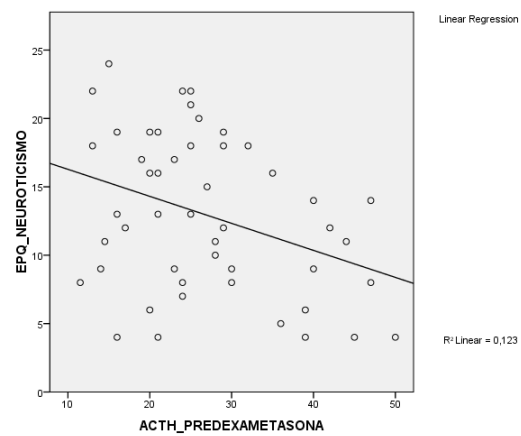
p^*



p^*



p^*



p^*

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

3.7. Correlaciones entre las variables psicológicas y los niveles de ACTH post dexametasona.

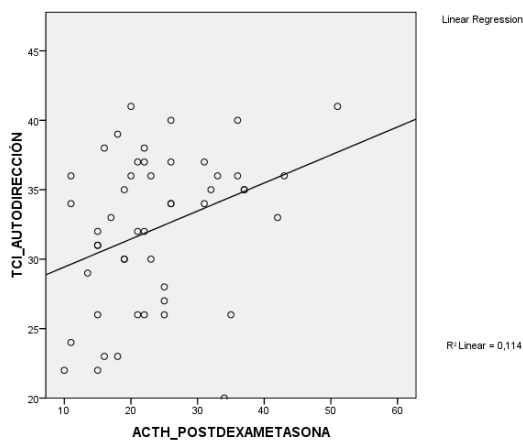
Se mide el grado de correlación que existe entre las distintas variables psicológicas, y el nivel de ACTH post dexametasona. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Análisis de la correlación entre variables independientes: ACTH post y variables psicológicas

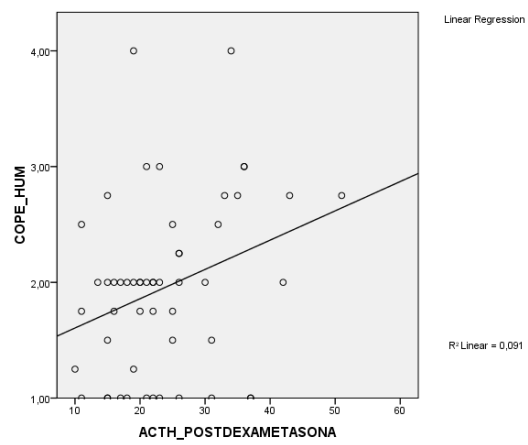
Correlación positiva entre las variables			Correlación negativa entre las variables		
Variable psicológica	Coef	P	Variable psicológica	Coef	P
TCI-Autodirección	0,338	0,017	TCI-Evitacion riesgo	-0,371	0,009
COPE hum	0,302	0,028	SCID II-pasivo agresivo	-0,356	0,014
			SCID II- paranoide	-0,292	0,046
BIS Impuls motora	0,290	0,035			
			EPQ-Neuroticismo	-0,229	0,037

TIC : Inventario temperament y character Clonninger; **BIS**: Escala impulsividad Barrat; **EPQ**: Cuestionario personalidad Eysenck;; **THQ**: Cuestionario de Historia de Trauma (Trauma History Questionnaire); **Bernstein**: trauma infantil; **HAM-A**: Escala Hamilton par ansiedad; **STAI**: Inventario ansiedad rasgo-estado; **KSP**: Escala personalidad Karolinska.; **SCID II**: entrevista clínica estructurada; **SSS**: Escala búsqueda sensaciones Zuckerman

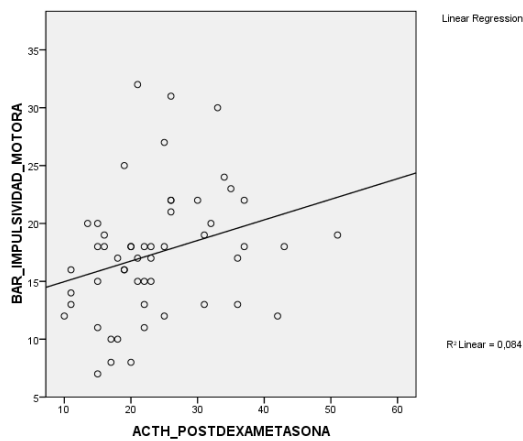
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



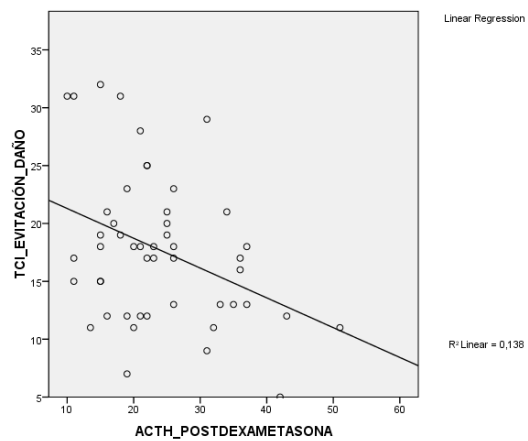
p*



p*

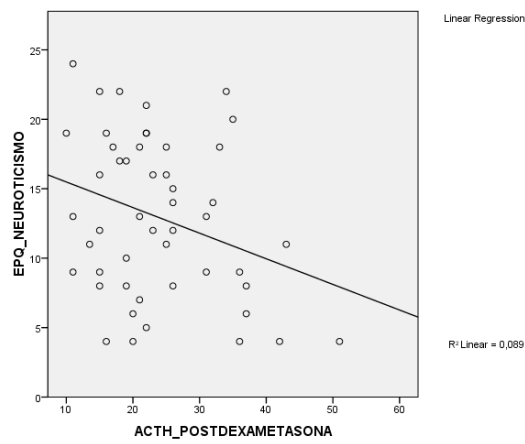


p*

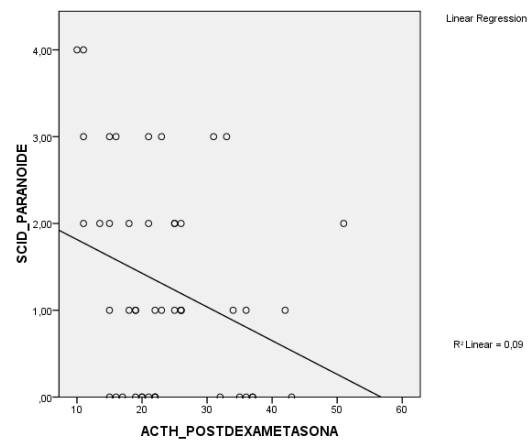


p*

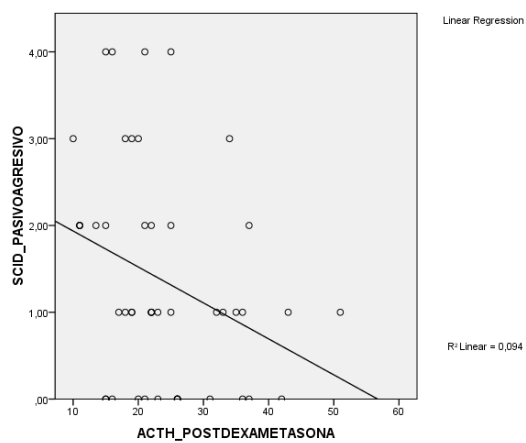
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



p^*



p^*



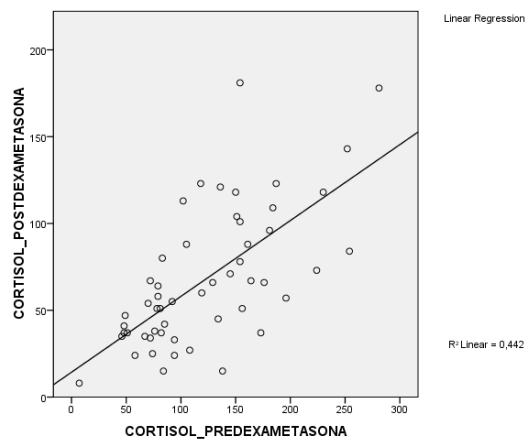
p^*

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

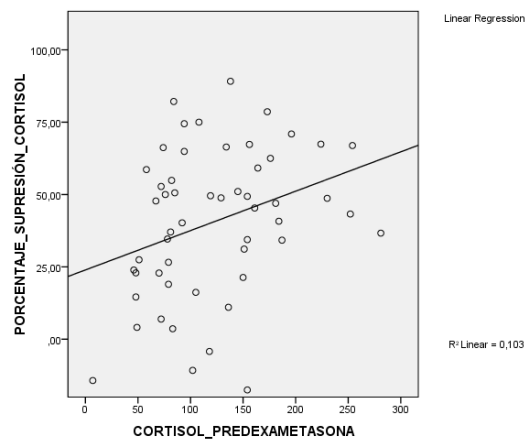
3.8. Correlaciones entre las variables psicológicas

Se mide el grado de correlación que existe entre las distintas variables biológicas. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas, y el de Spearman para las no paramétricas. Los resultados se exponen en las siguientes gráficas

Resultados:

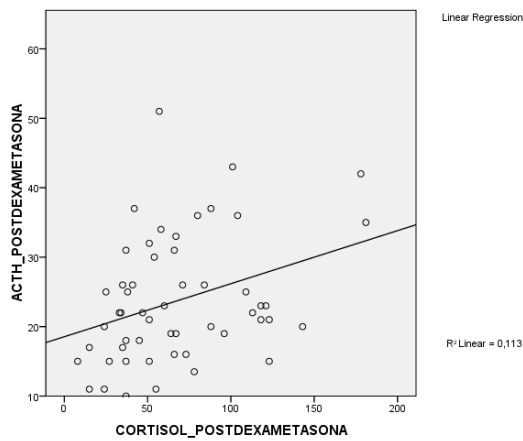


p^{**}

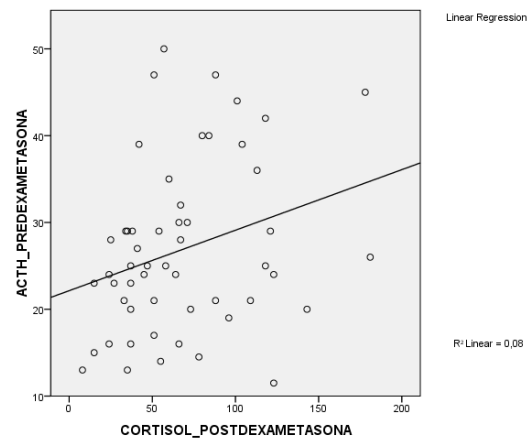


p^*

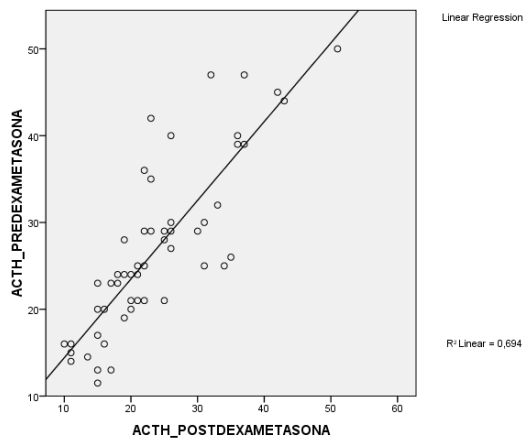
RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS



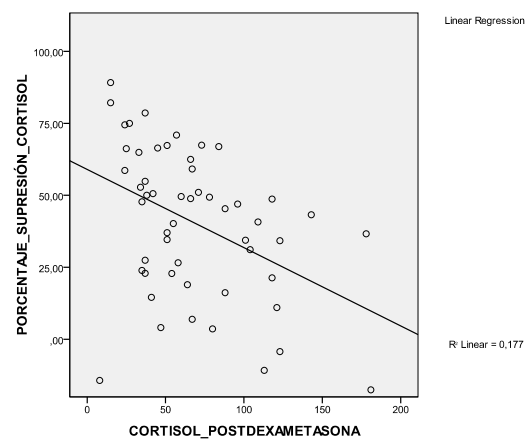
p^*



p^*



p^{**}



p^*

RESULTADOS. RELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS CON VARIABLES BIOLÓGICAS

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

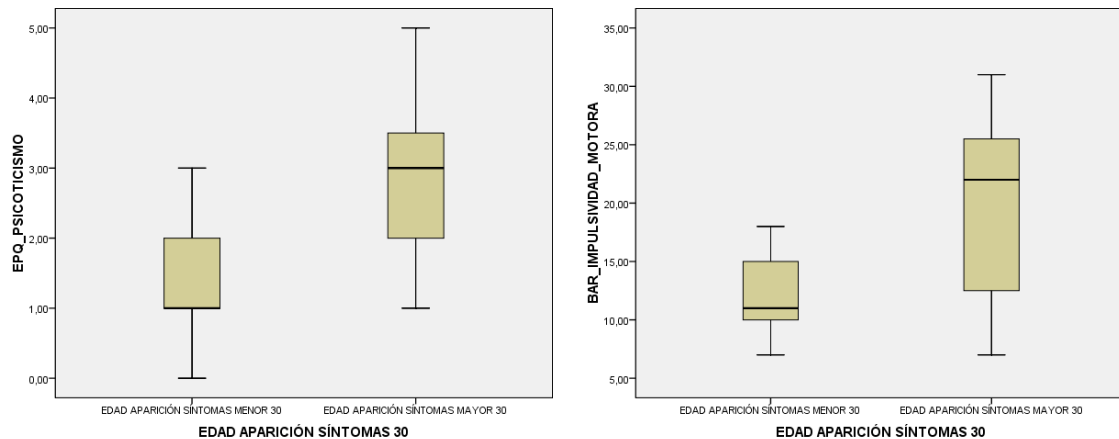
4. Análisis interno grupo fibromialgia

4. 1. Variables sociodemográficas y clínicas

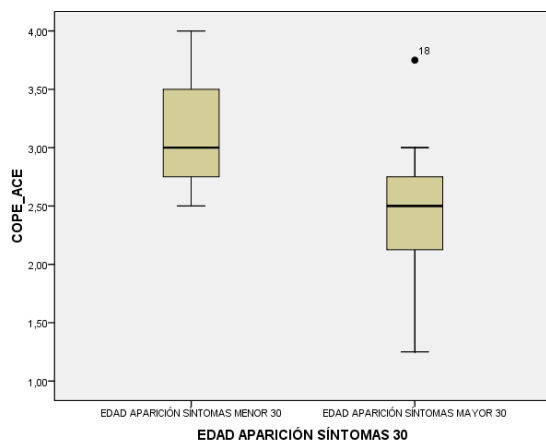
4.1.1. Edad: la edad media del grupo estudiado se sitúa en los 41,09 años, con un mínimo de 35 y un máximo de 48 años.

4.1.2. Estado civil: el 5% está soltero, el 85% casado, y el 10% separado o divorciado. De todos ellos sólo el 20% está en activo a nivel laboral, el 30% se encuentra en incapacidad laboral, el 30% en paro, y el 20% es ama de casa.

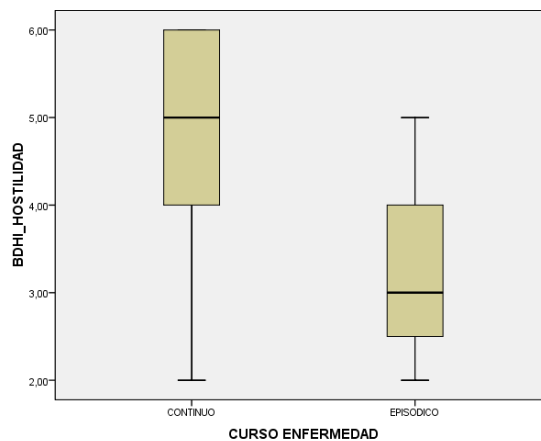
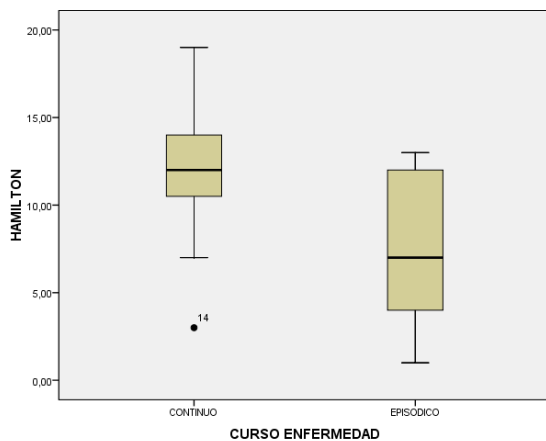
4.1.3. Edad aparición síntomas: la edad media referida por los pacientes se sitúa en los 30, con una desviación estándar de 13,15. Cuando la enfermedad aparece a partir de los 30 años se encuentran mayores puntuaciones en EPQ psicoticismo ($t = -2,910$ con una $p = 0,009$), BIS impulsividad motora ($t = -2,692$ con una $p = 0,017$). Y cuando la enfermedad aparece antes de los 30 años se asocia con mayor puntuación en COPE ace ($t = 2,404$ con una $p = 0,027$).



RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

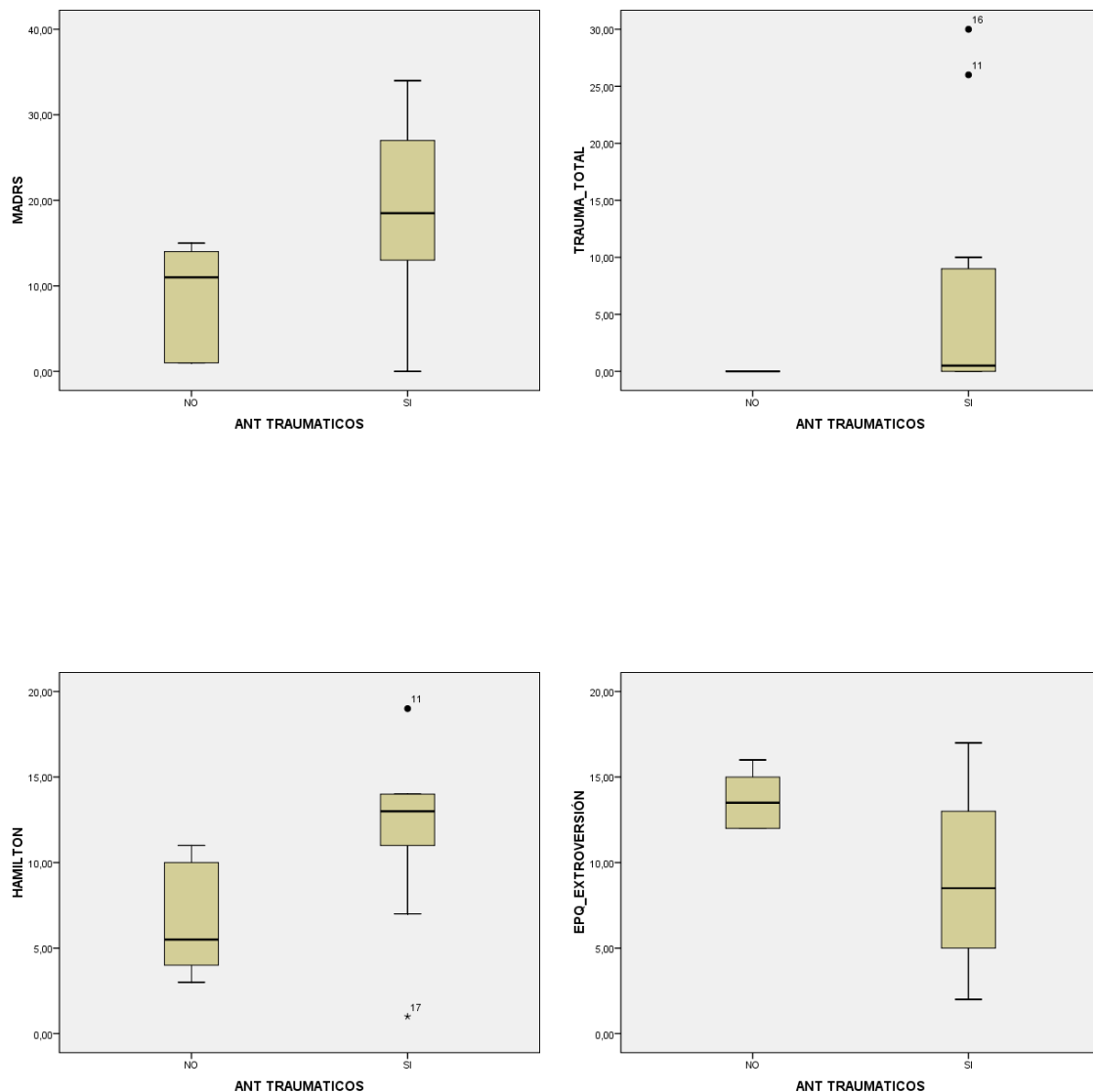


En el 60% de los pacientes el curso de la enfermedad ha sido continuo, frente a un 40% con un curso episódico. Cuando el curso de la enfermedad es continuo se asocia con mayor puntuación en la escala Hamilton de ansiedad ($t = 0,498$ con una $p = 0,042$), BDHI hostilidad indirecta ($t = 2,247$ con una $p = 0,037$).



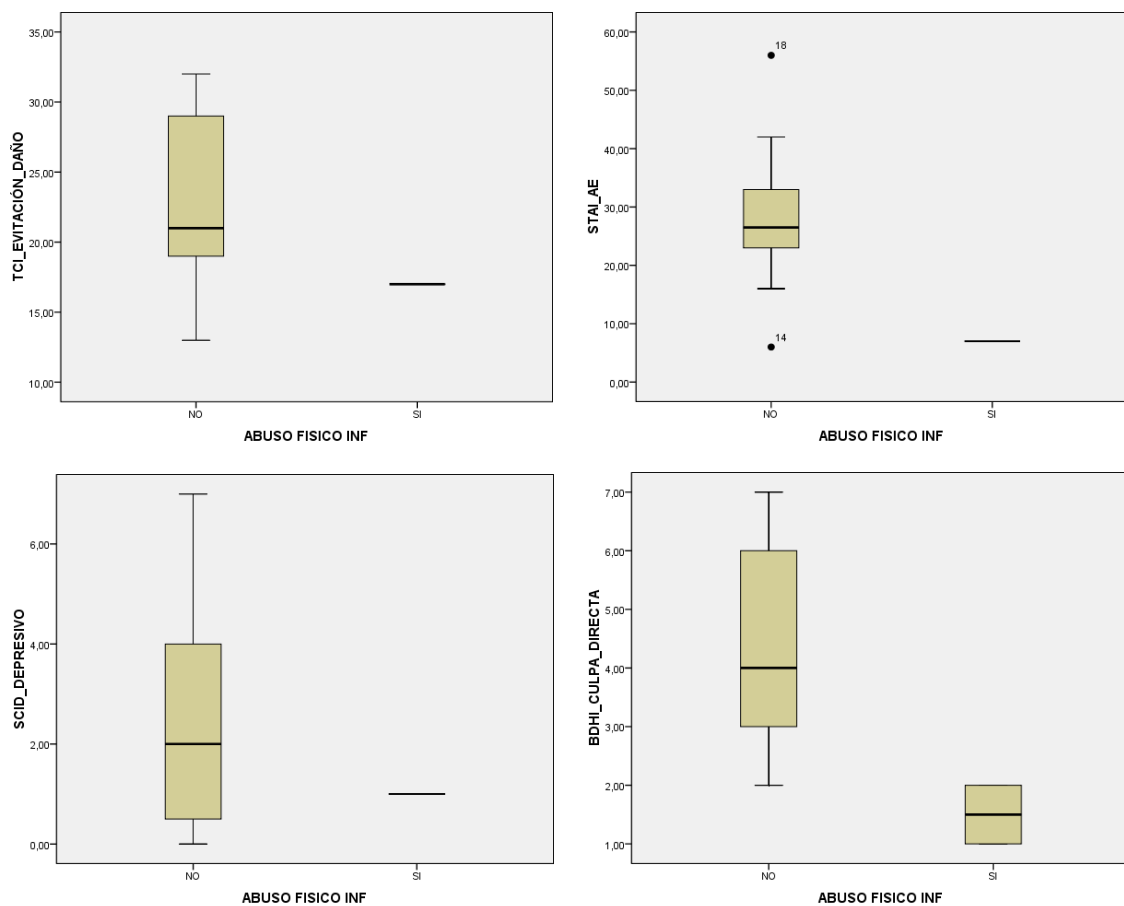
RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

4.1.4. Antecedentes traumáticos: el 70% de los pacientes refiere haber sufrido algún tipo de antecedente traumático durante toda su vida, frente a un 30% que lo niega (según **cuestionario recogida de datos**). Los sujetos que refieren haber sufrido antecedentes traumáticos presentan una mayor puntuación en las escalas de Montgomery Adsberg ($t = -2,528$ con una $p = 0,021$), en el cuestionario de Bernstein: trauma infantil total ($t = -2,315$ con una $p = 0,038$), y en la escala Hamilton de ansiedad ($t = -2,540$ con una $p = 0,021$). Los pacientes que refieren no haber sufrido antecedentes traumáticos presentan mayor puntuación en cortisol post dexametasona ($t = 2,248$ con una $p = 0,038$), EPQ extroversión ($t = 2,857$ con una $p = 0,011$).

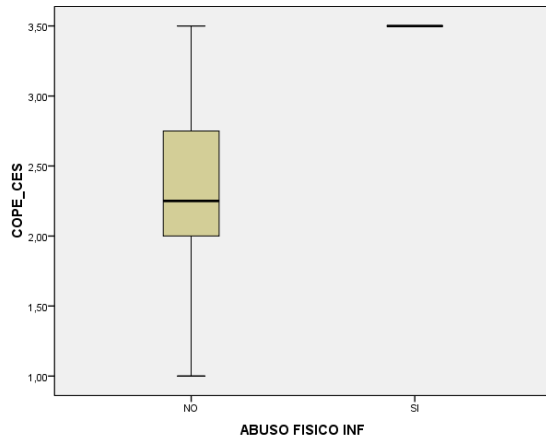


RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

Abusos físicos en la infancia: el 10 % afirma haber sufrido abusos en la infancia (según el **cuestionario de recogida de datos**), frente a un 90% que no lo refiere. Los que no refieren haber sufrido abusos físicos en la infancia puntúan más alto en TCI evitación del riesgo ($t = 4,206$ con una $p = 0,001$), en STAI AE ($t = 2,678$ con una $p = 0,015$), BDHI culpabilidad directa ($t = 2,315$ con una $p = 0,033$), y SCID II depresivo ($t = 2,447$ con una $p = 0,027$). Los que refieren haber sufrido abusos físicos en la infancia puntúan más alto COPE ces ($t = -2,459$ con una $p = 0,024$).

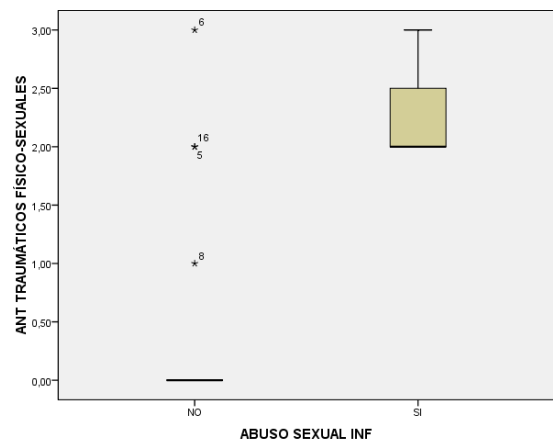
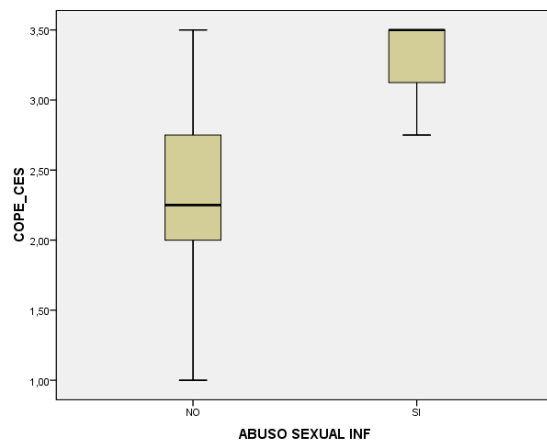
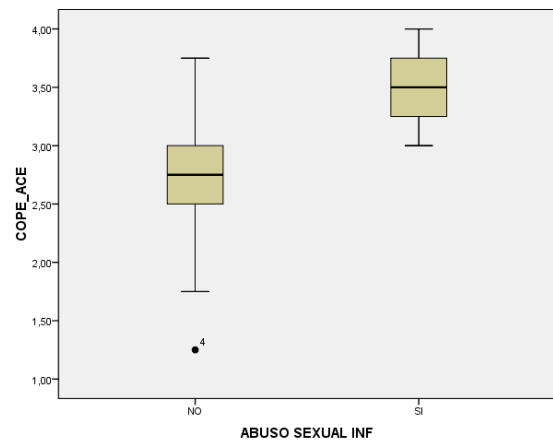
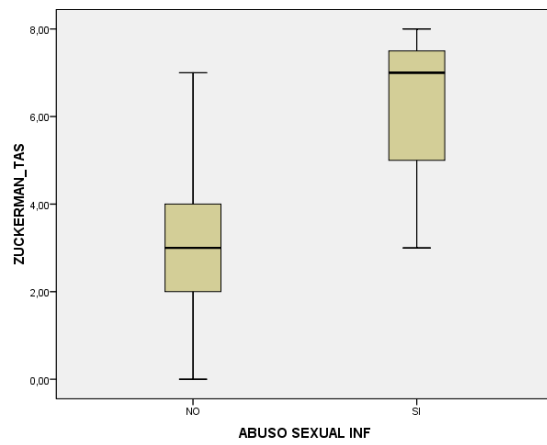


RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

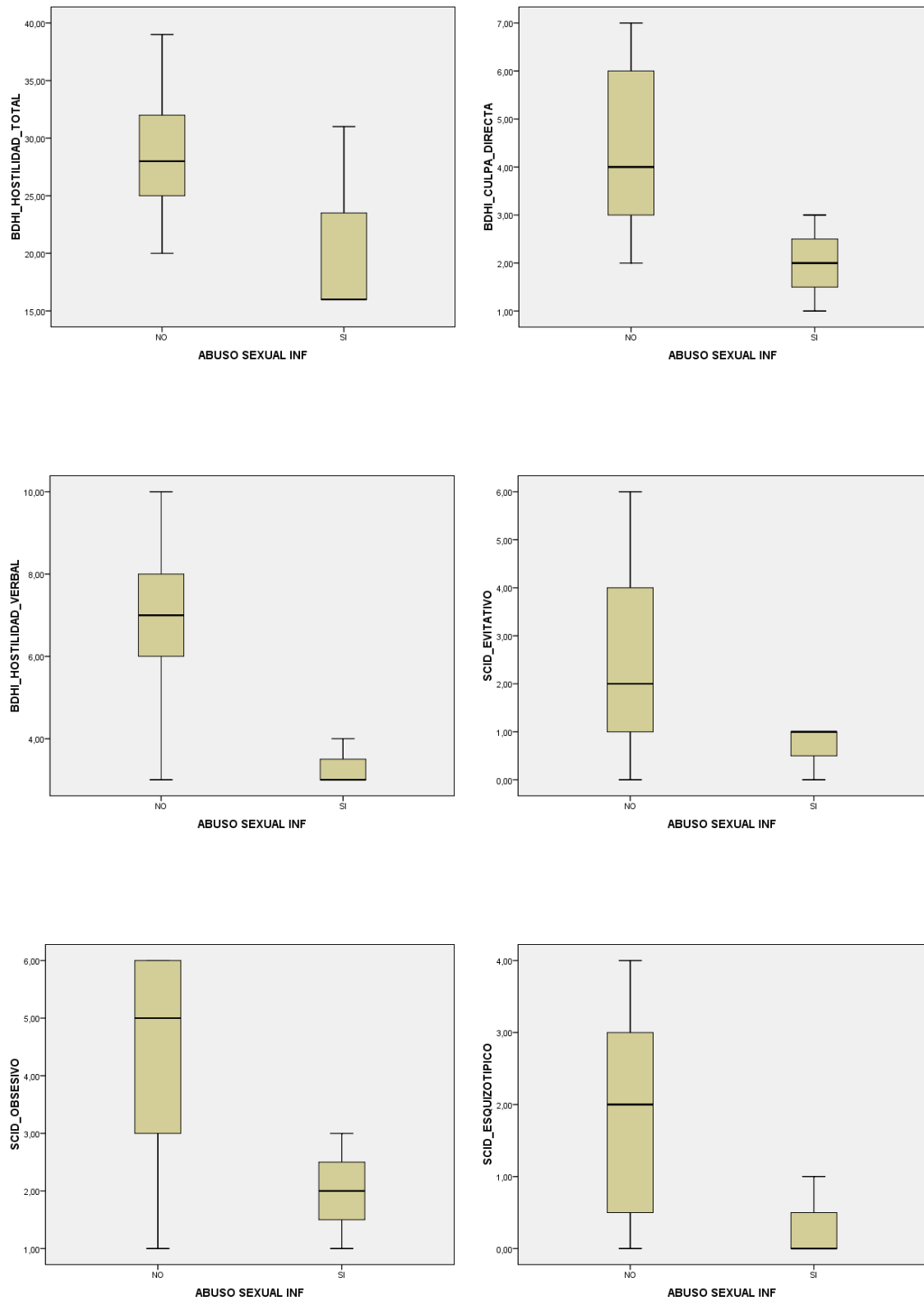


Abuso sexual en la infancia: el 15% de los pacientes refiere haber sufrido abusos sexuales en la infancia (según el **cuestionario de recogida de datos**), frente a un 85 % que lo niega. Los que refieren haber sufrido abusos sexuales en la infancia puntúan más alto en Zuckerman-TAS ($t = -2,460$ con una $p = 0,024$), COPE ace ($t = -2,349$ con una $p = 0,030$), COPE ces ($t = -2,385$ con una $p = 0,028$), y THQ Antecedentes traumáticos físicos-sexuales ($U = 4,500$ con una $\text{sig} = 0,009$). Los que no refieren abusos sexuales en infancia puntúan más alto en BDHI hostilidad total ($t = 2,385$ con una $p = 0,028$), BDHI culpabilidad directa ($t = 2,308$ con una $p = 0,033$), BDHI hostilidad verbal ($t = 3,048$ con una $p = 0,007$), SCID II evitativo ($t = 2,827$ con una $p = 0,015$), SCID II obsesivo-compulsivo ($t = 2,188$ con una $p = 0,044$), SCID II esquizotípico ($t = 2,899$ con una $p = 0,019$).

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



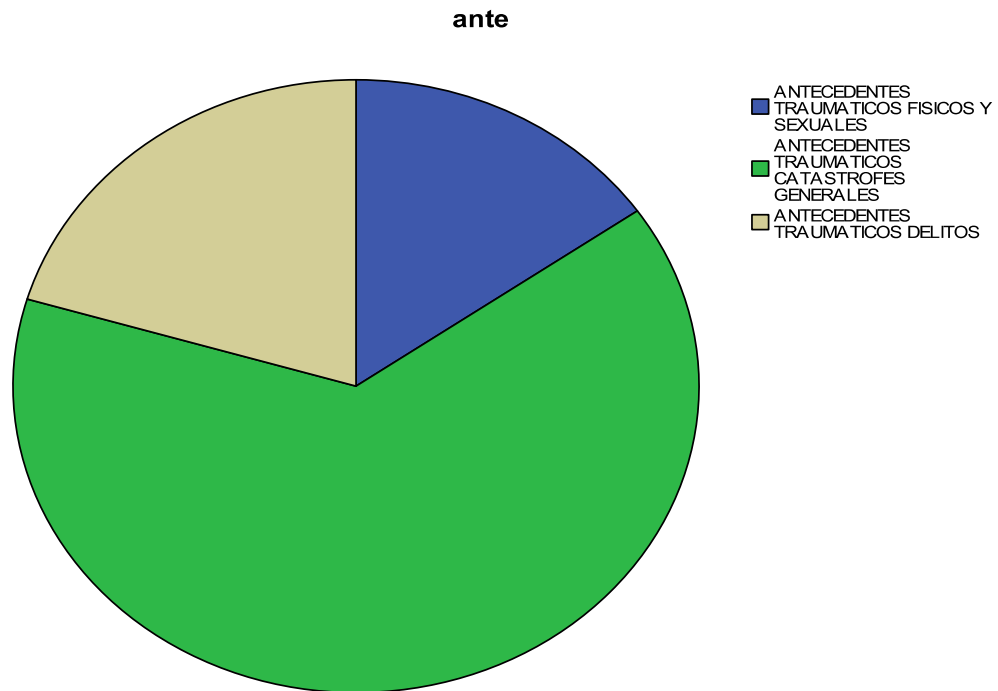
RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

Antecedentes traumáticos (según **Escalas de antecedentes traumáticos**):
Cuestionario de Antecedentes Traumáticos de Green (THQ) y Cuestionario de Traumas Infantiles de Bernstein.

La media del número de *antecedentes traumáticos totales en la infancia* es de 4,30, con una desviación estándar de 8,706. La media de *antecedentes traumáticos totales* es de 4,9, con una desviación estándar de 3,537. De estos, el número de antecedentes traumáticos en forma de *delitos* es de 1,00 (desv estándar 0,85), en forma de *catástrofes generales* es de 3,15 (desv estándar 2,56), y en forma de *traumas físicos y sexuales* es de 0,75 (desv estándar 1,11).



Abusos sexuales:

El 73,7 % de los pacientes no han presentado abuso sexual en la infancia. El 26,3% si lo ha sufrido según los cuestionarios evaluados. Este porcentaje es mayor que el referido directamente por los pacientes (15%). Si lo consideramos como número de abusos sexuales,

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

el 26,3% de estos pacientes, sufrieron entre 5 y 9 episodios de abuso sexual. Respecto a la gravedad del abuso, ninguno de los pacientes codificó como trauma grave, siendo de gravedad leve todos los casos de abuso (26,3%).

4.1.5. Antecedentes médicos: el 40% refiere no haber presentado antecedentes médicos de ningún tipo. Del resto el 10% tenía antecedentes reumatológicos, el 5% traumatológicos, el 5% endocrinológicos, el 5% ginecológicos, el 20% digestivos, y el 15% dermatológicos.

4.1.6. Antecedentes psiquiátricos: el 30% de los pacientes no presentaban antecedentes psiquiátricos. Del resto, el 30% presentaba antecedentes de trastorno de ansiedad, el 35% antecedentes de trastornos afectivos, y un 5% trastorno de la conducta alimentaria.

4.1.7. Antecedentes quirúrgicos: el 25 % no tenía antecedentes quirúrgicos. Del resto, el 55% tenía antecedentes de cirugía no traumatológica, y un 20% cirugía de traumatología.

4.1.8. Antecedentes familiares psiquiátricos: en un 55% existían antecedentes psiquiátricos, de los cuales, un 10% eran trastornos de ansiedad, un 35% trastornos afectivos, un 5% trastornos psicóticos, y un 5% más de una patología psiquiátrica. En el 45% no había antecedentes familiares psiquiátricos.

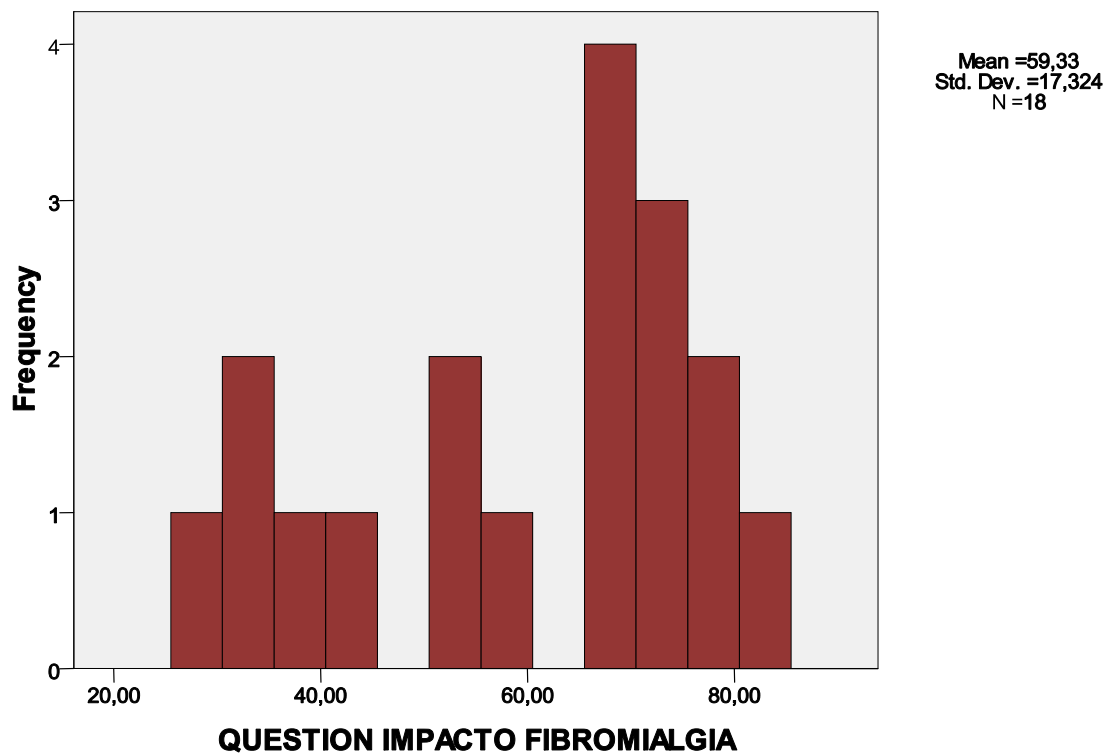
4 2. Escalas evaluación Fibromialgia:

-FIQ: valor medio =59, 33 con una desviación estándar =17,32.

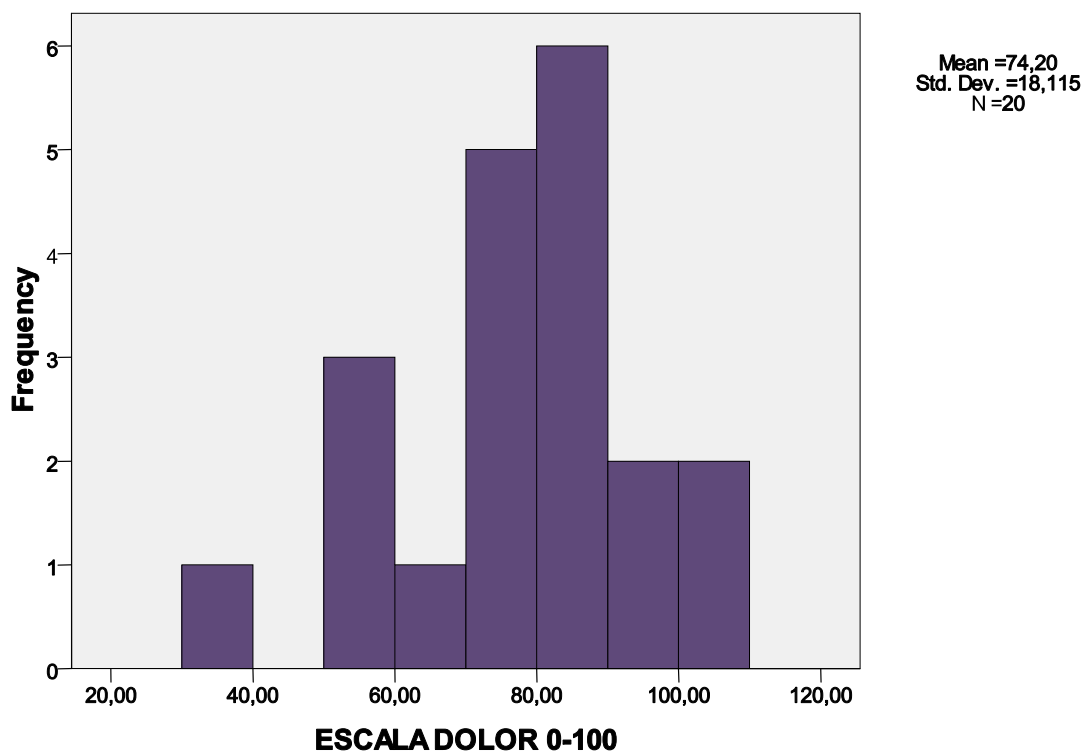
-Escala visual analógica del dolor: valor medio =7,42 cm, con una desviación estándar =1,811.

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

QUESTION IMPACTO FIBROMIALGIA



ESCALA DOLOR 0-100

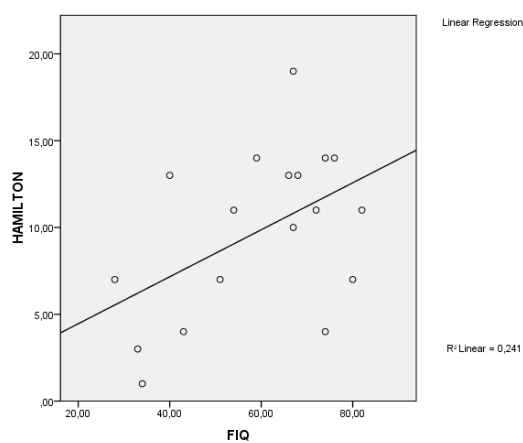
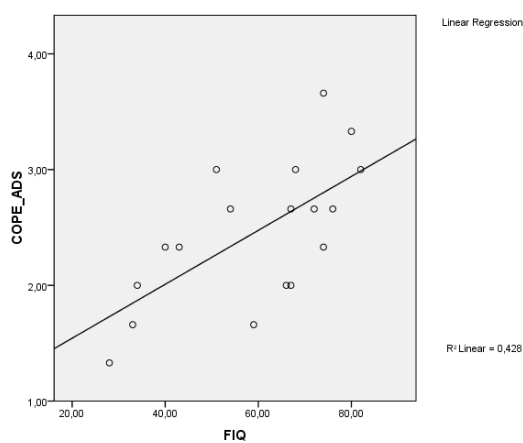


RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

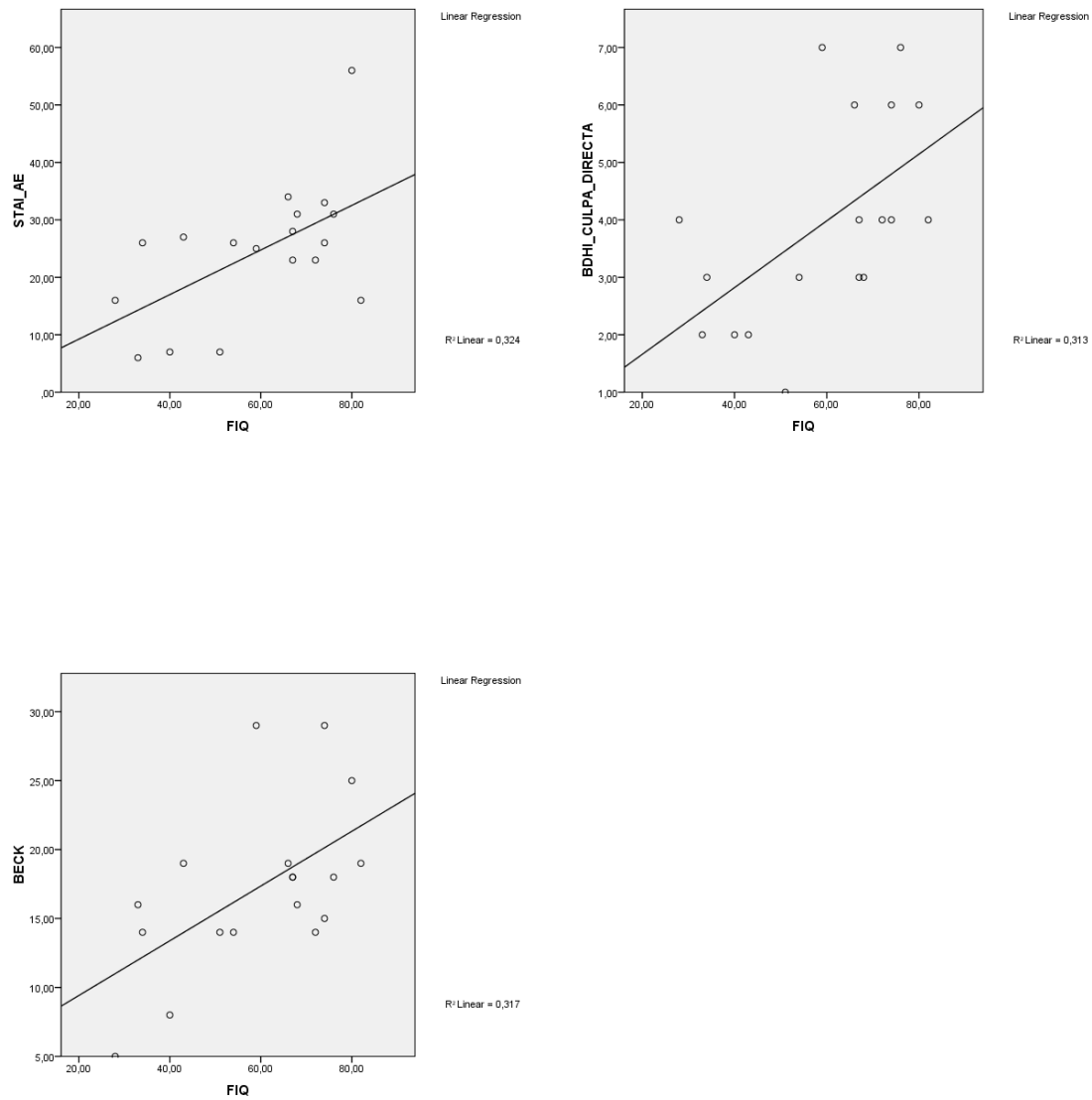
4.2.1. Correlaciones clínico-biológicas:

Se analizan las correlaciones entre las Escalas de evaluación de la fibromialgia (FIQ, EVA), y las distintas variables psicobiológicas, en el grupo fibromialgia. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

<u>Correlaciones positiva FIQ-</u> <u>Variables Psicobiológicas</u>	<u>Correlaciones positiva EVA-</u> <u>Variables Psicobiológicas</u>
-depresión BECK: t 0,563, p 0,015 -COPE ads: t 0,654, p 0,003 -ansiedad HAMILTON t 0,491, p 0,038 -ansiedad STAI: AE: t 0,570, p 0,014 -culpa directa BDHI: t 0,560, p 0,016.	-ACTH post dexametasona: t 0,580, p 0,009



RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

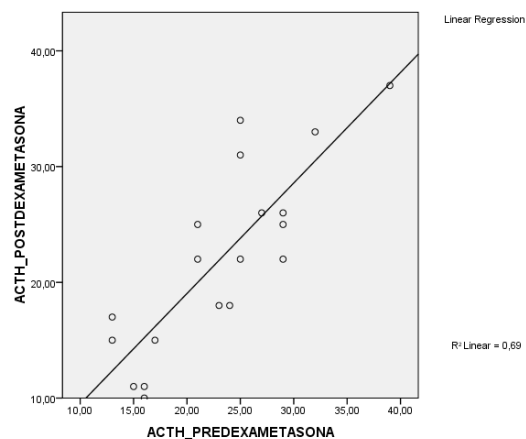
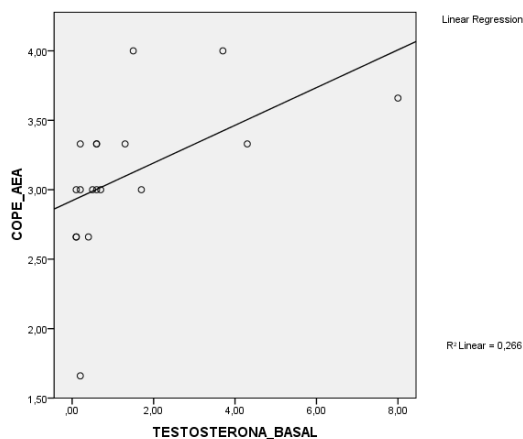


4.2.2. Correlaciones entre las variables biológicas y psicológicas:

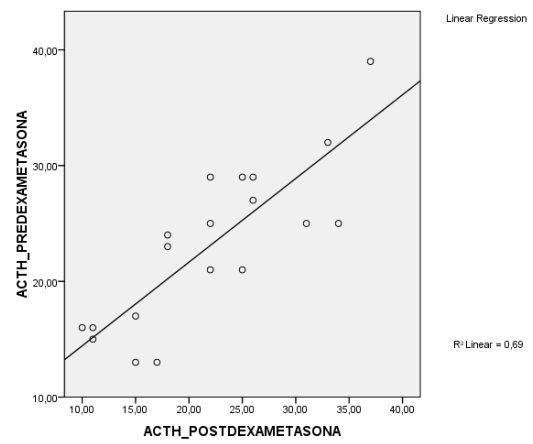
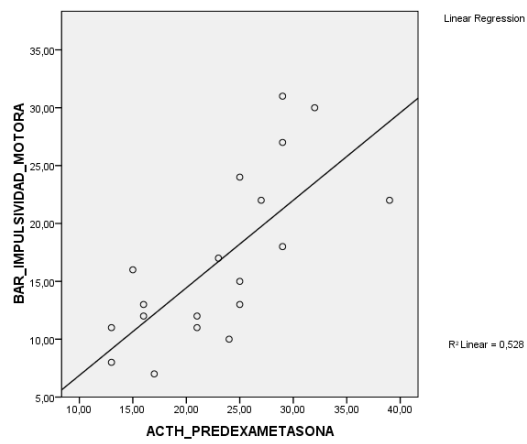
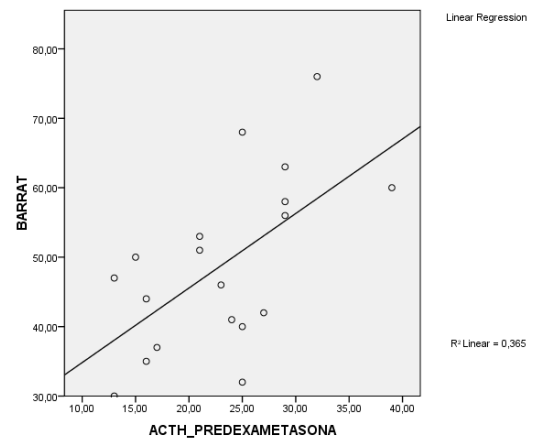
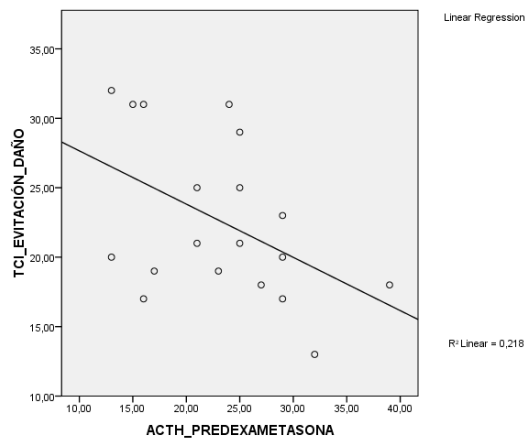
Se analizan las correlaciones entre las variables biológicas y las psicológicas en el grupo de fibromialgia. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Correlaciones significativas variables biológicas Vs variables psicológicas

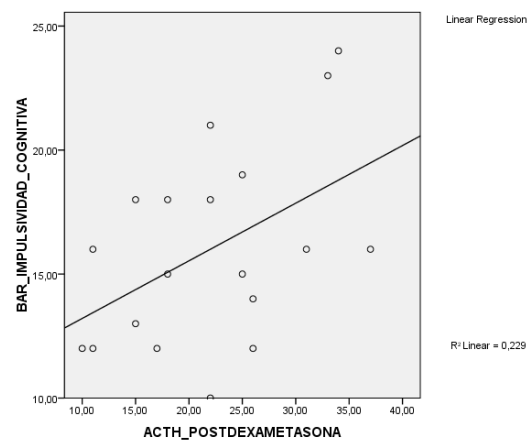
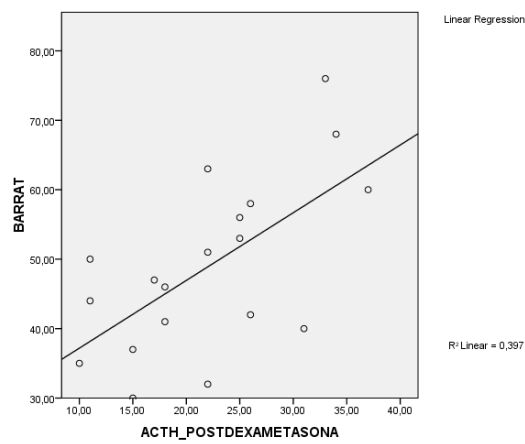
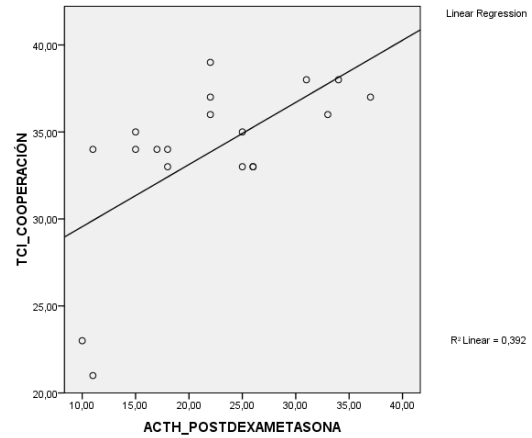
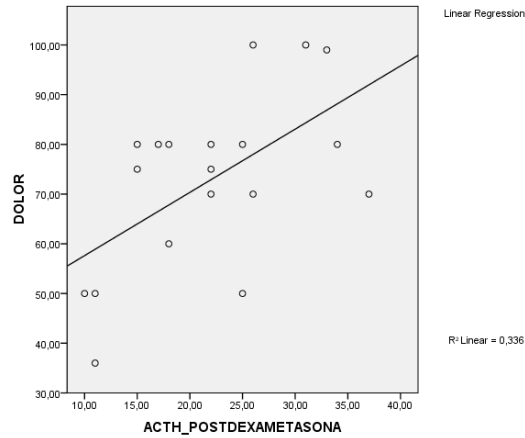
<i>Testosterona basal-</i>	-COPE aea	t=0,516, p =0,028
<i>ACTH pre dexametasona</i>	-ACTH post dexametasona:	t=0,831, p= 0,000
	-TCI evitat:	t=0,466, p =0, 044
	-Barrat total:	t=0, 604, p =0, 006
	-Barrat impuls motora:	t=0,727, p =0,000
<i>ACTH post dexametasona</i>	-ACTH pre:	t=0,831, p =0,000
	-Escala dolor:	t= 0,580, p =0,009
	-TCI cop:	t=0,626, p =0,004
	-Barrat total:	t=0,630, p =0,004
	-Barrat impulsividad cognitiva:	t=0,479, p =0,038
	-Barrat impulsividad motora:	t=0,624, p =0,004
	- THQ: Antecedentes traumaticos totales:	t=0,474, p =0,040
	- THQ: Antecedentes traum sexual-físico:	t=0,487, p =0,035
<i>Porcentaje supresión</i>	-Cortisol pre dexametasona:	t=0,580, p =0,009
	-TCI persistencia:	t=-0,463, p =0,046
	-COPE ces:	t=0,687, p=0,001
	-COPE bas:	t=-0,490, p =0,033



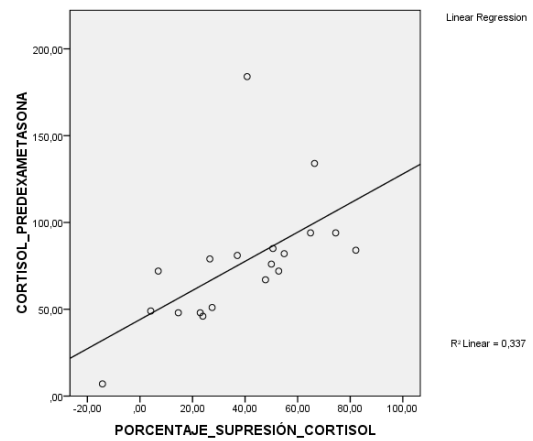
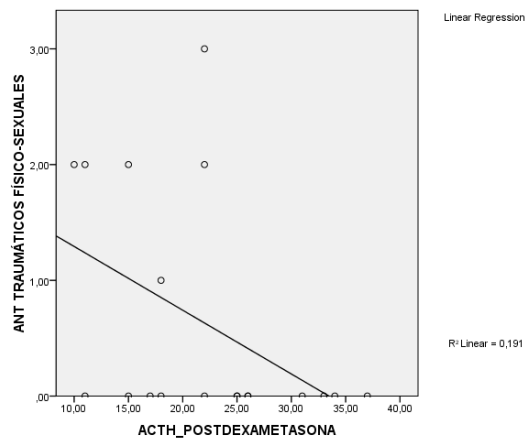
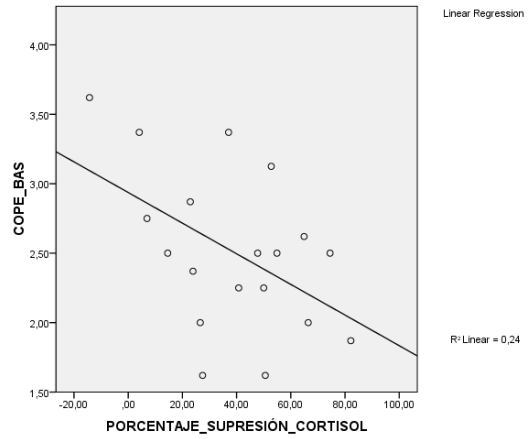
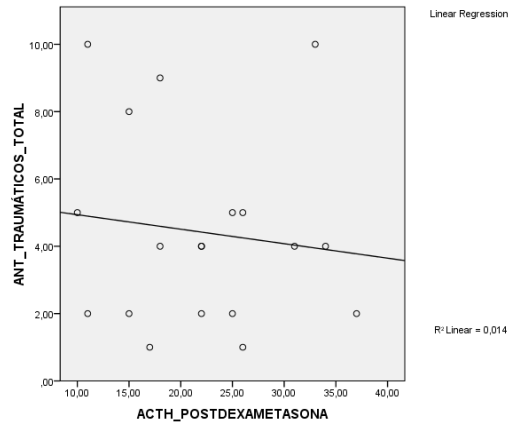
RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



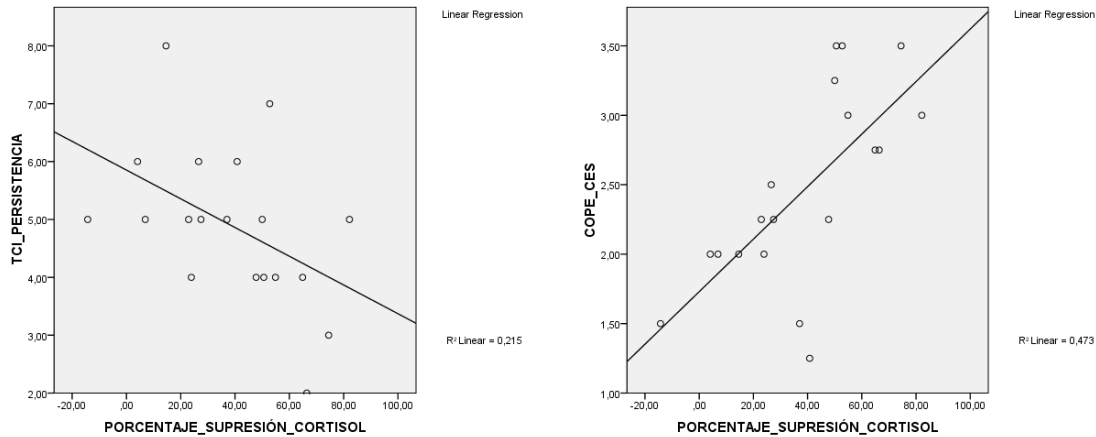
RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



4.2.3. Asociación entre las escalas de trauma (Bernstein y Green) y las variables psicobiológicas:

No encontramos asociaciones significativas entre la escala **THQ** y las variables psicobiológicas. Las asociaciones significativas entre las variables biológicas y las distintas variables del **Cuestionario de Trauma Infantil de Bernstein** se resumen en la siguiente tabla:

<i>Asociaciones significativas entre Cuestionario Trauma Infantil Bernstein y variables psicobiológicas</i>	
Pacientes que no han sufrido trauma sexual o que el número de episodios traumáticos sexuales es ≤ 4 episodios	Pacientes que han sufrido entre 5 y 9 episodios traumáticos sexuales, todos ellos con gravedad “leve”
-TCI persistencia: $t = 2,464$, $p = 0,024$ -ACTH post: $t = 2,508$, $p = 0,023$ -BARRAT imp mot: $t = 3,433$, $p = 0,003$	-Bernstein-Trauma infantil total: $U = 13$, $p = 0,012$ -THQ-ant trauma sex-físicos: $U = 7$, $p = 0,002$

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

Los pacientes con fibromialgia que han sufrido entre 5 y 9 episodios traumáticos sexuales se asocian a altas puntuaciones en la variable “Trauma infantil total” y “Antecedentes traumáticos físicos sexuales”, como era esperable, ya que ambas escalas estudian los antecedentes traumáticos.

4.2.4. Análisis interno de Variable Supresor-No supresor en el grupo de Fibromialgia

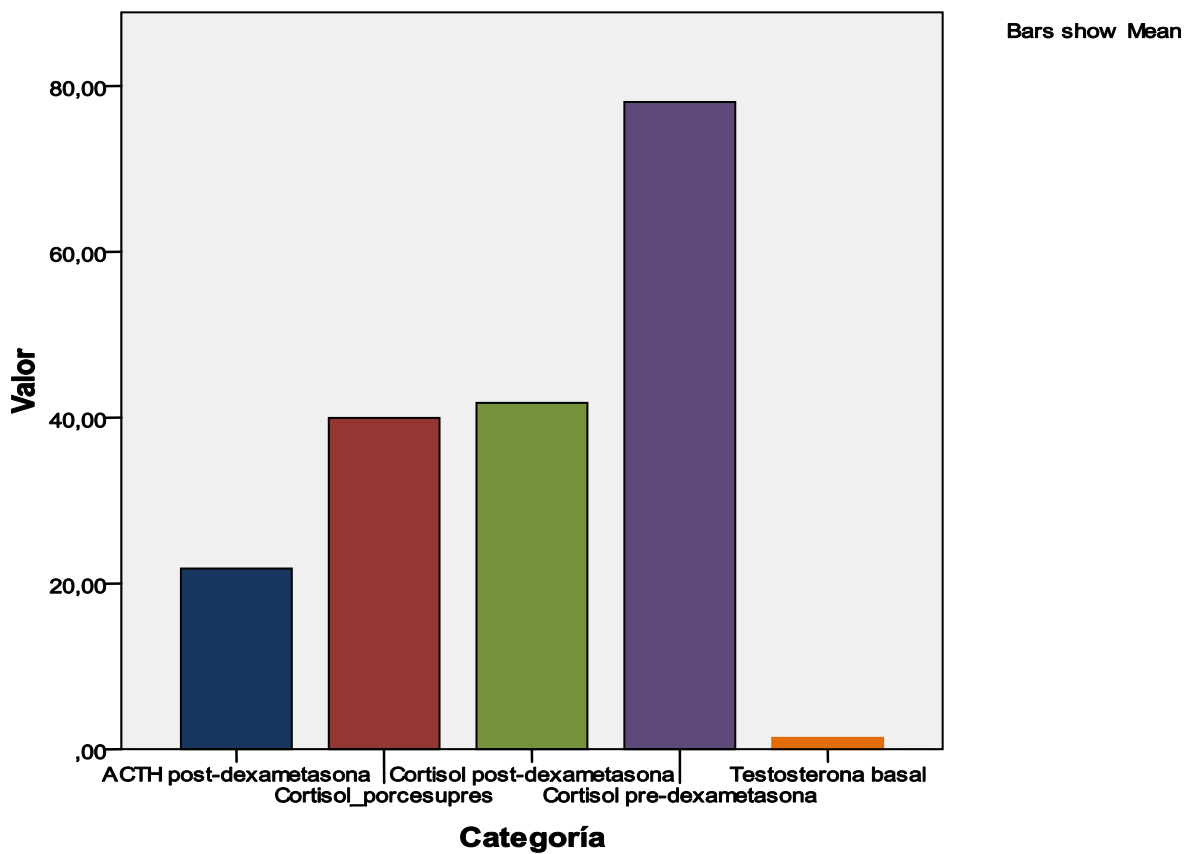
Los resultados de las asociaciones significativas entre los pacientes con fibromialgia Supresor/No supresor, con las distintas variables psicológicas y biológicas, se resumen en la siguiente tabla:

<i>Asociación Variable Supresor-No supresor y variables biológicas y psicológicas.</i>	
Pacientes con FM “No supresor”, se asocian significativamente con las siguientes variables:	Pacientes con FM “Supresor”, se asocian significativamente con las siguientes variables:
-FIQ: $t=2,943, p=0,014$ -EPQ extroversión: $t=3,109, p=0,000$ -EPQ psicoticismo: $t=3,399, p=0,003$ -BIS imp cognitiva: $t=2,444, p=0,026$ -SSS-DIS: $t=3,571, p=0,002$ -THQ: Ant traum cat gen: $t=2,115, p=0,049$ -COPE hum: $t=3,545, p=0,002$ -COPE rpo: $t=2,460, p=0,025$ -STAI AE: $t=2,205, p=0,042$ -BDHI irritabilidad: $t=2,208, p=0,041$	-COPE ces: $t=-2,310, p=0,034$ -BDHI-rentimiento: $t=-2,689, p=0,016$

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA

4.3. Análisis interno variables biológicas del grupo Fibromialgia:

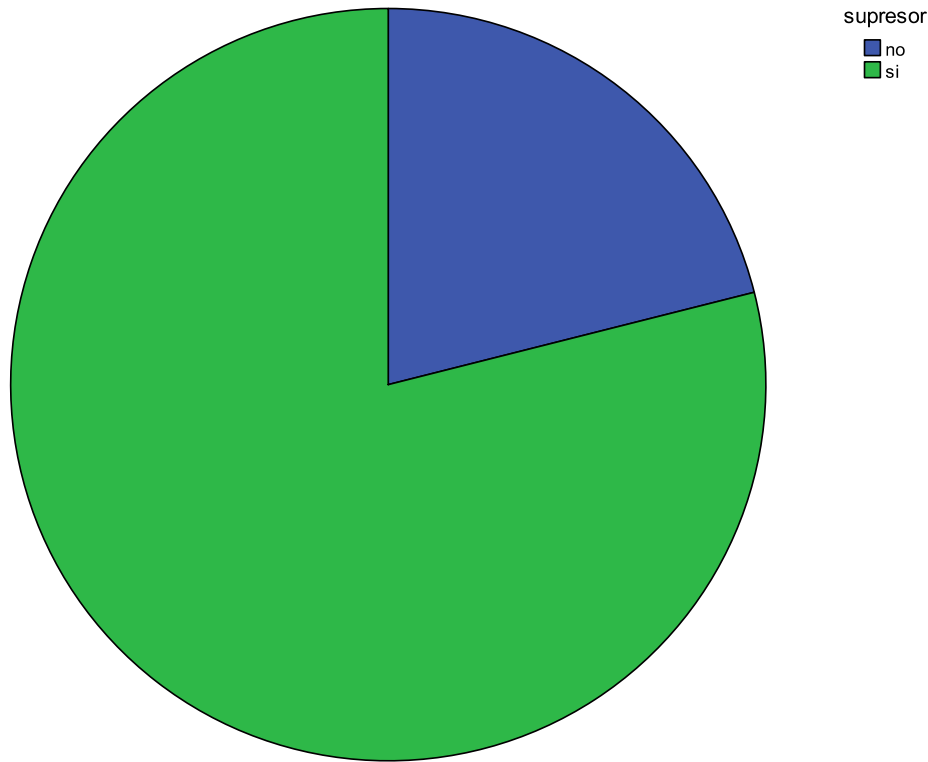
- Niveles cortisol pre dexametasona: media =76,47, con desviación estándar =36,95.
- Niveles cortisol post dexametasona: media =41,73 con desviación estándar =21,11
- Niveles ACTH pre dexametasona: media =23,105 con desviación estándar =6,99
- Niveles ACTH post dexametasona: media =22, con desviación estándar =8,034.
- Testosterona basal: media =1,3778, con desviación estándar =2,043



- Supresión tras test dexametasona:

Supresor-no supresor: el 78,9% de los pacientes suprimen el cortisol por debajo de 5 mcg/dL tras la prueba, frente a un 21,1% que no lo hacen.

RESULTADOS. GRUPO FIBROMIALGIA



Grado supresor: Si dividimos los niveles de cortisol post dexametasona en tres franjas: < 5 mcgr/dl, 5-10 mcg/dl, y > 10 mcg/dl obtenemos resultados parecidos. Muy supresores el 78,9% (cortisol post dexametasona < 5 mcgr/dl), el 15,8% apenas redujeron el nivel de cortisol, y el 5,3% no suprimieron en absoluto. En el grupo control sólo un 14,70 % llegó a niveles < 5 mcgr/dl, el 52,94% apenas redujeron el nivel de cortisol (5-10 mcg/dl), y el 32,68% no suprimieron en absoluto.

Porcentaje supresión: media = 38,62 % con desviación = 25,57%. En los controles esta media fue =41,69% (con una desviación =26,11%).

Porcentaje supresión mayor al 40%: el 52,6% de los pacientes presentaron un porcentaje de supresión del cortisol mayor del 40% respecto a los niveles basales.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La fibromialgia pertenece a un grupo de síndromes sin explicación médica. Y la etiqueta de fibromialgia no ha conseguido ni que los pacientes se sientan entendidos, ni que los profesionales ni la sociedad vea a este grupo de pacientes como un grupo alejado de estrategias rentistas de todo tipo. Los pacientes con fibromialgia se sienten enfermos, perciben dolor generalizado y cansancio extremo, pero los estudios complementarios son normales, lo que da lugar a un desencuentro con los profesionales que les atienden. No se puede negar la realidad del sufrimiento. No sería justo ni ético. (Goicoechea A, 2011)

Continúa siendo desconocida con exactitud la etiología de la fibromialgia. A pesar de todos los estudios sobre el síndrome, no se ha llegado a conocer con claridad qué mecanismos etiopatogénicos intervienen en la aparición de este síndrome. La clínica que presentan los pacientes con fibromialgia (intensa fatiga, cansancio y dolor), no es explicable por las distintas anomalías o alteraciones encontradas en ellos. Además dichas alteraciones no son exclusivas de la fibromialgia, sino que han sido encontradas en otras muchas patologías, ya sean reumatológicas (síndrome de fatiga crónica, colón irritable, artritis reumatoide), o psiquiátricas (trastorno depresivo mayor, trastorno de estrés postraumático, trastorno límite de la personalidad, bulimia).

Muchos profesionales de todos los ámbitos sanitarios se replantean en la actualidad el entendimiento de la fibromialgia. Se cuestionan si hemos creado un “monstruo” en estos últimos años, y proponen la abolición del diagnóstico, llegando a considerar la creación del diagnóstico de fibromialgia un desastre clínico, legal y financiero, como recoge Diéguez en su artículo “Enfermedad, identidad y fibromialgia” (Diéguez M, 2009).

Centrar el esfuerzo de los profesionales en reprogramar quizás los circuitos nociceptivos, dotarlos de racionalidad, quitar peso a las memorias que promueven la activación de la alerta, animar al individuo a rebelarse frente a su cerebro, a retornar actividades suspendidas, recuperar la autoestima somática, y abandonar tareas adictivas, serían los nuevos objetivos propuestos para tratar dicho síndrome. El cerebro cognitivo debe ayudar a templar las pulsiones biológicas del miedo al daño y al fracaso, y no a avivarlas de forma irracional. (Goicoechea A, 2011).

DISCUSIÓN. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.

1. Discusión datos sociodemográficos y clínicos

Los pacientes que han participado en la investigación son en su totalidad **mujeres**. En la literatura publicada sobre la fibromialgia se sitúa la relación mujer: varón en 21:1 (Arnold LM, 2011). Por los criterios diagnósticos definidos por la Asociación Reumatológica Americana se considera que esta desproporción entre hombres y mujeres se debe a que las mujeres son más sensibles a los estímulos dolorosos que los hombres, presentando por tanto una respuesta mayor al examen de los puntos sensibles (Arnold LM, 2011). Se desconoce aún si con los nuevos criterios definidos para la enfermedad comentados anteriormente, esta relación sufrirá modificaciones (Wolfe F, 2010).

En nuestro grupo de pacientes la media de **edad** fue de 41,09 años. La mayoría de las publicaciones sitúan el grupo de edad de mayor afectación entre los 40 y 49 años (Arnold LM, 2011), es decir en una época reproductiva muy definida en las mujeres. La presencia de fibromialgia estaría en relación con el ciclo evolutivo reproductivo de la mujer siendo más frecuente en mujeres peri y postmenopáusicas, posiblemente en relación con un descenso de los niveles de estrógenos.

La **media de edad de aparición de los síntomas** en los pacientes con fibromialgia de nuestra investigación, se sitúa a los 30 años. El diagnóstico de la enfermedad suele demorarse con cifras que fluctúan desde los cinco años después del inicio de los síntomas (Arnold M, 2011), hasta los 14,5 años (Monterde S, 2004), según distintos autores.

Considerando el **estado civil** de los pacientes encontramos que la mayoría de las pacientes del estudio están casadas (85%), frente a una minoría de pacientes solteras o separadas/divorciadas (5 y 10% respectivamente). Los datos acerca del estado civil de pacientes con fibromialgia en estudios previos, son dispares. En estudios epidemiológicos encuentran que la mayoría de los pacientes son divorciados (Arnold M, 2011), mientras que otras investigaciones no encuentran diferencias entre solteros y casados, y detectan una menor prevalencia en divorciados. (Quintero IJ, 2009). Nuestros datos están en consonancia

DISCUSIÓN. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.

con un estudio español realizado por reumatólogos en el que el 74% de los pacientes están casados (Monterde S, 2004).

El 20% de nuestros pacientes con fibromialgia se encuentran activos a nivel **laboral**, frente a un 80% inactivo (ya sea por incapacidad laboral, parado, o ama de casa). Investigaciones anteriores muestran resultados similares en casi todos ellos, situando el porcentaje de pacientes en activo entre el 32,7% (Arnold LM, 2010), 22,9% (Ubago MC, 2005), y el 44,2 % (Monterde S, 2004). El porcentaje de actividad laboral en la población control es de un 52,3% (Monterde S, 2004). Por lo tanto los datos de estudios previos y los nuestros, sitúan el porcentaje de actividad laboral de los pacientes con fibromialgia por debajo del de la población sana.

El **curso de la enfermedad** en el 60% de nuestros pacientes ha sido continuo. El dolor de la fibromialgia puede fluctuar a lo largo del día o agravarse en situaciones de estrés, pero casi nunca llega a desaparecer por completo. La mayoría de los pacientes no obtienen mejoría del dolor a pesar de los muchos tratamientos recibidos durante años (Nöller V, 2003), considerando la duración de la enfermedad entre 10 y 12 años (Müller W, 1991).

El 60% de los pacientes de nuestro estudio con fibromialgia presentan **antecedentes médicos** de algún tipo (reumatológicos, traumatológicos, endocrinológicos, ginecológicos, digestivos, y dermatológicos). Artículos publicados con anterioridad encuentran también una alta frecuencia de patología médica comórbida en la fibromialgia. Los pacientes con fibromialgia presentan patologías reumatológicas (artritis reumatoide, síndrome fatiga crónica, enfermedades de columna), procesos tumorales, muertes accidentales (Rivera J, 2006), y enfermedades cardiovasculares, reumatológicas, digestivas, ginecológicas, urológicas/nefrológicas y endocrinas, siendo estas últimas las más frecuentes (Ruiz Perez I, 2007). A pesar de los múltiples recursos sanitarios utilizados por los pacientes con fibromialgia no se han encontrado datos que apunten hacia una mayor comorbilidad cardiovascular o infecciosa respecto a la población control (Chamizo-Carmona E, 2005).

El 70% de los pacientes con fibromialgia de nuestro estudio han sido diagnosticados de **trastornos psiquiátricos**, resultados en la línea de anteriores investigaciones (48-77,3%) (Epstein SA, 1999), (Thieme K, 2004), (Uguz F, 2010). La presencia de la enfermedad

DISCUSIÓN. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.

mental en la fibromialgia es llamativamente superior que en la población general, donde los porcentajes se sitúan entre un 12 y un 40% (Who ICPE, 2000), un 19,7% (Vicente B, 2004) y un 29,2 % (Ahmadvand A, 2012), según los diferentes países.

Si subdividimos la patología mental en los distintos grandes síndromes psiquiátricos, encontramos que el diagnóstico más frecuente recibido por los pacientes con fibromialgia es el de Trastorno afectivo, presente en un 35% de ellos. Estudios previos encuentran que entre un 20 y un 80% de los pacientes con fibromialgia han presentado un Trastorno afectivo en su vida (González E, 2010), (Uguz F, 2010), (Epstein SA, 1999), (Arnold LM, 2011), porcentaje muy superior al encontrado en la población general (7,2%) (Uguz F, 2010). Nuestros resultados se encuentran en la línea de lo publicado con anterioridad, y se hace constancia, una vez más, de la importante asociación que existe entre la presencia de fibromialgia y los trastornos afectivos.

En nuestro grupo el porcentaje de Trastornos de ansiedad es de un 30%, resultado también similar al de estudios anteriores (13-68%) (Hudson JI, 1989), (Arnold LM, 2011). En población sana el porcentaje es de un 12%, inferior a los datos encontrados en pacientes con fibromialgia (Uguz F, 2010). La asociación entre fibromialgia y Trastornos de ansiedad también es claramente significativa.

Los Trastornos de la conducta alimentaria se encuentran entre los antecedentes de un 5% de los pacientes con fibromialgia de nuestro estudio. El riesgo de padecer un Trastorno de la conducta alimentaria si existe el diagnóstico de fibromialgia, es de 2,4 veces más alto que si no existe dicho diagnóstico. (Arnold LM, 2006). En la población general los estudios de prevalencia de esta categoría psiquiátrica han determinado que entre el 0,5 % y el 1% de las adolescentes y jóvenes adultas padecen de anorexia nerviosa, entre el 1% y el 3% de bulimia nerviosa y entre el 0,7% y el 4% padecen de trastorno por atracón (APA, 1994). Otros estudios presentan una prevalencia de 0,5 a 1 por 100.000 respecto a la anorexia nerviosa, y entre 1 y 3% en bulimia nerviosa (Chinchilla A, 1995). Los resultados muestran una mayor relación entre fibromialgia y Trastorno de la conducta alimentaria que en la población general.

DISCUSIÓN. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.

Pero, es importante aclarar que los resultados sobre los Trastorno de conducta alimentaria en nuestra investigación, son los menos fiables científicamente, debido a que es un trastorno difícil de medir epidemiológicamente. Diversos autores han observado que cuando se empleaban cuestionarios autoadministrados la prevalencia era del 9,0% para Bulimia Nerviosa según criterio DSM-III y del 2,6% siguiendo criterios DSM- III-R, mientras que si se recurría a la entrevista clínica las cifras se reducían al 1,9% y 1,6% según se emplearan criterios DSM-III o DSM-III-R respectivamente. (Fairburn C, 1990) En nuestro estudio, se ha utilizado un protocolo de recogida de datos, sin entrevista clínica específica, por lo que los datos podrían ser superiores a los reales.

Hasta un 55% de los familiares de los pacientes con fibromialgia presentan **antecedentes psiquiátricos**, siendo la mayoría Trastornos afectivos. Por lo tanto, también en los familiares de los pacientes con fibromialgia, existe mayor patología psiquiátrica que en la población normal (que se situaba entre un 12 y un 40%). Investigaciones previas realizadas en población española muestran unos porcentajes de enfermedad mental en familiares de pacientes con fibromialgia, ligeramente menor a la obtenida en nuestro estudio, siendo cercana a un 20,1% (Ubago MC, 2005), (Ruiz Perez I, 2007). Es significativa la mayor prevalencia de trastornos afectivos en familiares de pacientes con fibromialgia respecto a las familias control (Kashikar-Zuck S, 2008), (Hudson JI, 1992).

El impacto del síndrome fibromiálgico en la capacidad funcional, y la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, se ha medido a través de la Escala de impacto de fibromialgia. El valor medio obtenido en nuestros pacientes con la **Escala de impacto de fibromialgia (FIQ)**, es de 59,33. (el máximo impacto en la calidad de vida sería de 100). Cuando el FIQ es superior a 70 se considera que la fibromialgia es severa (García-Fructuoso J, 2006), (Bennett R, 2005), aunque algún estudio americano sitúa la severidad del síndrome en aquellas puntuaciones del FIQ superiores a 59 (Schaefer C, 2011). Por lo que no queda claro, por la divergencia de opinión de los distintos autores, si nuestra muestra es de características severas (sería así según autores como Schaefer) o está por debajo del punto de corte, considerando entonces, que la intensidad de la patología de nuestro grupo no se encuentra en el extremo alto del impacto funcional. Lo que si es cierto, es que tomemos uno u otro punto de corte, nuestros pacientes con fibromialgia se encuentran en el rango alto de limitación funcional, según el FIQ.

DISCUSIÓN. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.

En la mayoría de los artículos revisados, utilizan grupos de pacientes con fibromialgia con un FIQ parecido al nuestro (**69,9** (+/-12,5) (Gelman SM, 2005), **50,12** (+/-5,09) (Rodero B, 2008)). Nuestro grupo de investigación presenta una limitación funcional cercana a la de otros estudios

Mediante la **Escala visual analógica del dolor**, hemos medido el dolor que sienten los pacientes con fibromialgia, obteniendo un valor medio de 7,420 centímetros.(el máximo sería 10). Estudios previos que utilizan la Escala analógica del dolor en pacientes con fibromialgia, presentan valores medios de 8,32 cm (Soucase B, 2004), 8,07 cm (Gelman SM, 2005), 6,6 cm (Noceda JJ, 2006), puntuaciones similares a la obtenida en nuestro grupo

Tanto a nivel de limitación funcional como de intensidad del dolor, nuestro grupo de pacientes con fibromialgia es similar al de los otros grupos de pacientes con fibromialgia utilizados en investigaciones previas. Por tanto podemos comparar otras variables de la investigación conociendo que la severidad del síndrome es parecida, y que nuestros datos no convergen o difieren por no tener en cuenta estos aspectos.

Cuanta mayor limitación funcional (medida por el FIQ) mayor asociación encontramos con síntomas como *depresión, ansiedad, culpa directa y la presencia de actividades distractoras de la situación* como mecanismo de afrontamiento medido por el COPE. Investigaciones previas también han encontrado una clara relación entre la puntuación del FIQ y la sintomatología depresiva y ansiosa. (Campos RP, 2012), (De Gracia M, 2001), (Gelman SM, 2005). La Escala de impacto de la fibromialgia es un instrumento fiable y válido para medir el estado funcional de las mujeres con fibromialgia y se correlaciona con las variables psicológicas de ansiedad y depresión, entre otras.

2. Hipocortisolismo basal

Quizás el hallazgo más consistente de este trabajo es la demostración de un **hipocortisolismo basal** en los pacientes con fibromialgia. Al inicio del estudio nuestros pacientes con fibromialgia presentan unos niveles de cortisol basal significativamente menores a los presentes en el grupo control. Los niveles de cortisol post-dexametasona en la fibromialgia, como era de esperar, también son significativamente menores respecto al grupo control, aunque esto podría ser secundario al hipocortisolismo basal. Si partimos de niveles de cortisol significativamente bajos, como es lógico, tras la prueba con dexametasona los niveles, suprima o no el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal la secreción de cortisol, serán inferiores a los niveles post dexametasona de los controles. Este hipocortisolismo basal sugiere para la fibromialgia una respuesta hipofisaria al estrés distinta a la del espectro ansioso-depresivo clásico (pacientes depresivos y con trastornos de ansiedad), caracterizado por presentar hipercortisolismo.

El hipercortisolismo de los pacientes ansioso-depresivos ha sido ampliamente estudiado (Carroll BJ, 1981), (Maletic V, 2009), pudiendo ser el origen del mismo la sobreproducción de CRH por parte de núcleo paraventricular del hipotálamo ante la sospecha de amenaza para el organismo. En los pacientes depresivos la hipófisis y la glándula adrenal se encontrarían intactas (López-Durán NL, 2009), y parece que dicho hipercortisolismo disminuiría tras remitir el cuadro depresivo. O puede que no, y que la alteración del eje fuese primaria y la depresión una consecuencia (Mello AF, 2007). También hay autores que sitúan el origen del hipercortisolismo de los pacientes depresivos en una activación suprarrenal primaria (Maes M, 1991). Cuando el trastorno depresivo es recurrente o se trata de una depresión psicótica, los niveles de cortisol son aún mayores que en otros cuadros depresivos (Vreeburg SA, 2009), (Nelson JC, 1997), al contrario de lo que ocurre en la depresión atípica, donde se encuentran niveles normales de cortisol (Geraciotti TD, 1992). Los datos acerca del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes depresivos aún no son concluyentes, y cabría la posibilidad de que el hipercortisolismo solo ocurriera en algunos tipos de depresión con estrecha relación de la severidad de la enfermedad, el genotipo, antecedentes traumáticos previos, etc. (Mello AF, 2007).

DISCUSIÓN. CORTISOL BASAL

Retomando nuestros resultados en la fibromialgia, el hipocortisolismo basal encontrado se encuentra en línea con otros estudios que encuentran también hipocortisolismo significativo en la fibromialgia (Lentjes EG, 1997), (Griep EN, 1998), (Maletic V, 2009), (Gur A, 2004) También se han encontrado niveles bajos de cortisol en orina (Griep EN, 1998), y menor excreción urinaria de cortisol en 24 horas (Crofford LJ, 1996), (Maes M, 1998). El momento del día donde las cifras de cortisol son más bajas en los pacientes con fibromialgia, frente a los controles, nada más despertar (Riva R, 2010). A pesar de estos datos, hay autores que solo han encontrado una diferencia significativa respecto al hipocortisolismo basal en la fibromialgia en las mujeres, y no en los varones, y menos aún en todos los trastornos somáticos funcionales (Tak LM, 2011). Cuando se asocia fibromialgia y episodio depresivo mayor, no se han encontrado niveles tan bajos de cortisol basal (Wingenfeld K, 2010).

Pero por otro lado, también hay estudios que encuentran niveles de cortisol basal elevados en los pacientes con fibromialgia. Hay datos de hipercortisolismo basal en pacientes con fibromialgia y pacientes con artritis reumatoide frente al grupo control (Catley D, 2000).

La presencia de hipocortisolismo en los pacientes con fibromialgia ha recibido diversas explicaciones. Hay autores que aseguran que existe una reducción en la síntesis del cortisol por un agotamiento adrenal, lo que conllevaría una insuficiencia suprarrenal en estos pacientes (Wingenfeld K, 2008), siendo en estos casos una alteración adrenal primaria. Esta teoría estaría apoyada en estudios donde se ha encontrado una respuesta alterada tras la estimulación del eje hipotalámico con CRH, que produce unos niveles altos de ACTH, y una liberación disminuida de cortisol en estos pacientes. La insuficiencia adrenal se justificaría por una disminución de la sensibilidad de los receptores al ACTH en la corteza, y/o por una regulación a la baja de los mismos receptores de la glándula. (Wingenfeld K, 2008)

Otros autores explican el hipocortisolismo basal, como el resultado de la existencia de cambios morfológicos en la glándula adrenal, ya sea atrofia o disminución de volumen. En este caso el origen del hipocortisolismo también sería primario en la glándula adrenal. Un estudio publicado acerca de este tema, no encontró alteraciones morfológicas. Se midió

DISCUSIÓN. CORTISOL BASAL

el tamaño de la glándula adrenal de pacientes con fibromialgia y controles, y se obtuvieron datos muy similares, sin encontrar diferencias significativas (Calis M, 2004).

Podría considerarse al hipocortisolismo basal de los pacientes con fibromialgia como una consecuencia de una mayor sensibilización en la retroalimentación (Wingenfeld K, 2008), como ocurre en los trastornos de estrés postraumático. Los pacientes que padecen trastorno de estrés postraumático, presentan hipocortisolismo basal acompañado de un aumento en la respuesta de feed back del eje hipotalámico tras el test con dexametasona (Yehuda R, 2002). Esta teoría se revisará más adelante cuando se hable de la respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal al test de supresión con 0,25 mg de dexametasona.

Por otro lado, se cree que el hipocortisolismo basal en los pacientes con fibromialgia, ocurre tras un período prolongado de hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, debido a un estrés crónico, o que incluso el hipocortisolismo tuviese efectos protectores para el individuo (Fries E, 2005). Parece que los pacientes con fibromialgia, con mayor número de años de enfermedad, tienden a tener niveles de cortisol basal aún más disminuidos que las pacientes que sufren la enfermedad de manera mas reciente. Estos datos estarían en consonancia con la hipótesis de que las enfermedades crónicas relacionadas con el estrés, como la fibromialgia o el Síndrome de fatiga Crónica, podrían seguir un desarrollo temporal desde la normalidad o hiperactivación del eje, hasta la hipoactivación con el consiguiente hipocortisolismo (Riva R, 2010), (Fries E, 2005)

Sin embargo, también se ha considerado la posibilidad de que la disregulación del eje, y la falta de cortisol disponible a nivel basal en los pacientes con fibromialgia, son las causas de la mayoría de los síntomas físicos y psicológicos característicos de los pacientes con FM. El hipocortisolismo basal en los pacientes con fibromialgia podría estar en relación con una peor respuesta a la terapia cognitivo conductual (Tak LM, 2011), y con mucho de los síntomas, ya que al aumentar sus niveles, mejoran los pacientes (Tak LM, 2010). A pesar de esto último no se recomienda el uso de cortisol como tratamiento por los efectos secundarios, y la rápida pérdida de eficacia al suspender el tratamiento. En la mayoría de los estudios publicados, existe una clara asociación entre el hipocortisolismo basal de los pacientes con fibromialgia, y un alto nivel de estrés psicosocial (Riva R, 2010). La disminución de producción del cortisol podría estar asociado también a la presencia de

DISCUSIÓN. CORTISOL BASAL

síntomas depresivos (Gur A, 2004), y experiencias traumáticas en la infancia, según trabajos publicados con anterioridad (Weissbecker I, 2006)

En pacientes con dolor crónico generalizado, el hipocortisolismo basal sería una manifestación de una respuesta ineficaz para controlar la tensión psicológica presente en estos pacientes, y esta omisión predispondría a desarrollar un cuadro de dolor crónico (McBeth J, 2005).

En una de las últimas revisiones publicadas (Tak L, 2011), se confirma que la existencia de hipocortisolismo no se da en todos los trastornos somáticos funcionales, como se pensaba, sino sobre todo en el Síndrome de fatiga crónica y en la fibromialgia pero no por ejemplo en el Síndrome de Colón Irritable. Esto indicaría la estrecha relación entre la etiología del Síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia, y pondría en relación el dolor generalizado y la fatiga con el hipocortisolismo (en el Síndrome del Colón irritable no existe dolor ni fatiga). Aunque puede también que estas conclusiones sean falsas, al haberse observado que en los estudios con pacientes con colón irritable, la medición de cortisol se hacía tras exploraciones médicas estresantes que aumentaban los niveles de cortisol. Cuando se excluyen los pacientes con trastornos depresivos, no se encuentran diferencias en los niveles de cortisol entre los Trastornos somáticos funcionales y los controles. Y esto podría explicarse por dos motivos: el primero es que los pacientes con Trastornos somáticos funcionales suelen presentar episodios depresivos atípicos, que cursan con hipocortisolismo, y el segundo, que al excluir los casos con trastornos depresivos, se desprecian seguramente los casos más graves, y por lo tanto se reducen las probabilidades de encontrar alteraciones en el HPA de los sujetos estudiados.

A nivel psiquiátrico, nos encontramos con enfermedades que presentan alteraciones en los niveles de cortisol basal, como los trastornos de conducta alimentaria, los trastornos depresivos, los trastornos límite de personalidad, los trastornos de estrés postraumático, etc.

Respecto a los pacientes con Trastorno de la conducta alimentaria, los datos son heterogéneos. Se han encontrado datos de hipercortisolismo basal frente a los controles (Monteleone P, 2001), tanto en bulímicas como en anoréxicas. Pero también datos se han publicado contrarios. En pacientes con bulimia la secreción de cortisol estaba

DISCUSIÓN. CORTISOL BASAL

disminuida durante el día respecto a los controles (Birketvedt GS, 2006). Otros autores, no han encontrado diferencias significativas en los niveles basales de cortisol frente a los controles (Díaz-Marsá M, 2007).

En los pacientes con Trastorno límite de personalidad, los datos también son muy variables. Hay autores que han encontrado hipercortisolismo basal (Lieb K, 2004), (Wingenfeld K, 2007), con correlación significativa entre los niveles de cortisol y la severidad de los síntomas. Pero por otro lado se han encontrado datos de hipocortisolismo basal en los trastorno límite de personalidad frente al grupo control. Estudios realizados en Trastornos de personalidad del Cluster B, los niveles de cortisol basal eran menores a los controles (Westrin A, 2003), y cuando se estudiaba específicamente los Trastorno límite de personalidad, los datos eran los mismos, es decir, hipocortisolismo basal (Carrasco JL, 2007). Al contrario de lo que ocurre con los síntomas depresivos, que presentan una correlación positiva con los niveles de cortisol, la correlación es negativa entre la presencia de estrés postraumático y los niveles de cortisol (Wingenfeld K, 2007).

En los Trastornos de Estrés Postraumático, en una de las últimas revisiones publicadas, se encontró que la mayoría de los estudios presentaban niveles de hipocortisolismo basal (Morris MC, 2012). Aunque hay estudios individuales que presentan datos distintos, como el realizado en viudas de los atentados del 11-S, que presentaban hipercortisolismo basal a primera hora (Pfeffer CR, 2009). Respecto a la Esquizofrenia, parece que existe con mayor probabilidad de hipercortisolismo en los pacientes con intentos de suicidio previo, y además puede ser un dato predictivo de un futuro intento autolítico (Plocka-Lewandowska M, 2001), y solo se encuentra hipocortisolismo en pacientes recién diagnosticados de Esquizofrenia, y que han comenzado a recibir tratamiento farmacológico (Cesková E, 2006).

De momento, los resultados no son claros respecto al cortisol basal en los trastornos psiquiátricos. Parece que la tendencia es hacia un hipocortisolismo en los Trastornos Límite de Personalidad, en los pacientes con Bulimia, y en los pacientes con Trastorno de Estrés Postraumático, pero con datos aún no concluyentes. Sí parece más claro que en los trastornos depresivos y ansioso existiría un hipercortisolismo basal.

DISCUSIÓN. CORTISOL BASAL

No es casualidad, según Yehuda, que distintos trastornos relacionados con el estrés, como puede ser el Trastorno de Estrés Postraumático, los síndromes que cursan con fatiga, y las enfermedades que presentan dolor, presenten niveles bajos de cortisol en sangre. Además parece que cuanto más temprano es el estrés, más acentuado se encuentra el hipocortisolismo. En estos casos, el hipocortisolismo no se debe a fallos en la glándula adrenal o en la hipófisis, sino posiblemente a un aumento de la sensibilidad en las células diana donde actúan los glucocorticoides (sobre todo, en las encargadas de la retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal), y una disminución del catabolismo de los glucocorticoides, específicamente por la enzima 5 alfa reductasa en el hígado, y la 11 beta hidroxysteroides deshidrogenasa en el riñón. Estos dos mecanismos provocan una adaptación temprana que consigue no aumentar los niveles de cortisol en sangre, evitando así sus efectos nocivos sobre el cerebro y los músculos (Yehuda R, 2011).

La existencia de hipocortisolismo basal en la fibromialgia podría explicar algunas de las características psicobiológicas distintivas de estos pacientes, como vamos a explicar a continuación. El hipocortisolismo sería una consecuencia, o bien una expresión biológica, de las características clínico-psicológicas específicas de este grupo de pacientes.

3. Respuesta al test 0,25 mg dexametasona

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es también un sistema de autorregulación que disminuye la actividad a través de un bucle de retroalimentación negativa. El cortisol cruza la barrera hematoencefálica y consigue que el hipotálamo reduzca la producción de CRH. Por lo tanto disminuye la producción de ACTH, de tal manera que las glándulas suprarrenales pierden la señal para producir cortisol y DHEA. Esta autorregulación es una característica crítica de adaptación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, protege el tejido de la exposición prolongada de cortisol elevado. El hipercortisolismo puede conducir a daños inmunológicos, metabólicos y psicológicos.

Para estudiar este sistema de autorregulación utilizamos la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con el test de dexametasona 0,25 mg. La prueba se realiza con el corticoide sintético dexametaxona, que actúa como el cortisol sobre el eje hipotálamo-hipofisario, frenando la liberación de CRH y ACTH. El resultado es una disminución de la ACTH en el plasma, y una disminución del cortisol en el plasma y en la orina y de los 17-hidrocorticoides en la orina. Aproximadamente, 1 mg de dexametaxona equivale a 25 mg de cortisol.

En una persona sana, tras la administración de dexametasona, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal suprime la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, y la liberación de corticotropina (ACTH) por la hipófisis, llevando a una disminución de la secreción de cortisol. Cuando no se suprime el cortisol, ha de suponerse un fallo en el mecanismo de retroalimentación negativa del eje. Se considera normal el test de dexametasona (DST) si tras la administración de 1 mg a las 23:00 horas el valor del cortisol plasmático es menor de 5 mcg/dL a las 8:00 horas del día siguiente.

Los estudios en las distintas patologías psiquiátricas basados en el test de supresión con dexametasona se han realizado con distintas dosis de dexametaxona. Antes, la dosis habitual era de 1mg (pues se buscaba la detección de hiposupresión) pero los estudios más recientes (Yehuda R, 1993), (Stein MB, 1997), (Grossman R, 2003) han preferido bajar la dosis de 1mg a 0,5 mg de dexametasona, haciendo el test más sensible para la detección de los sujetos hipersupresores.

DISCUSIÓN. RESPUESTA AL TEST 0,25 MG DEXAMETASONA

En nuestro estudio, utilizamos 0,25 mg para intentar aumentar la especificidad del test de supresión de dexametasona. Con esta dosis de dexametasona se aumenta la probabilidad de falsos negativos, pero es mucho menor la probabilidad de falsos positivos en el test. De esta manera, el test adquiere, una capacidad aumentada de diferenciar los individuos con hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (hipersupresores), de aquellos que no la tienen (no hipersupresores). En sujetos sanos, la administración de 0.25 mg de dexametasona conlleva una menor supresión de la secreción del cortisol, que con 0.5 mg o 1 mg. Pero apenas existe diferencia respecto al porcentaje de supresión de cortisol encontrada en sujetos sanos si se usa 0.5 mg o 1 mg de dexametasona indistintamente (Barton C, 2002).

En nuestros pacientes con fibromialgia, antes de realizar el test de supresión con 0,25 mg de dexametasona, se les retiró la medicación que estuvieran tomando al menos 2 semanas antes. El uso de medicamentos psicoactivos generalmente se ha asociado a niveles de cortisol más bajos, y menor supresión tras el test de dexametasona. El uso de benzodiacepinas se asocia a niveles de cortisol más bajos por la noche, y el uso de ISRS y antidepresivos tricíclicos se asocia con niveles de cortisol tras la prueba de supresión más elevados, es decir, menor supresión (Vreeburg SA, 2009). Quizás este ha sido el paso de la investigación más costoso y difícil, por la dificultad de estas pacientes para abandonar la medicación y exponerse a presentar insomnio, ansiedad, o dolor. A pesar de la dificultad, se consiguió la retirada de medicación, y realizar el test de supresión de 0,25 mg de dexametasona en condiciones óptimas

En nuestro estudio, tras la administración de 0,25 mg de dexametasona, **no existe hipersupresión significativa del cortisol en los pacientes con fibromialgia en comparación con los controles.** Existe una disminución en la producción de cortisol, como hemos visto en los resultados, pero no alcanza los valores definidos como respuesta hipersupresora, Por lo tanto, el hipocortisolismo basal encontrado en los pacientes con fibromialgia, no parece asociarse a una supresión paralela del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

La falta de hipersupresión de cortisol respecto al grupo control tras el test con 0,25 mg de dexametasona, irían en contra de nuestra hipótesis inicial. Nuestra hipótesis inicial

es que el hipocortisolismo basal de los pacientes con fibromialgia se asocia a una hipersupresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Como se ha explicado con anterioridad la presencia de hipocortisolismo se suele asociar a una respuesta hipersupresora del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Los niveles de cortisol son bajos porque el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal está excesivamente inhibido. Por todo esto, lo esperable sería que en los pacientes con fibromialgia encontrásemos una respuesta hipersupresora tras la dexametasona.

No parece explicarse la falta de diferencias estadísticas por un reducido tamaño de la muestra pues el porcentaje de supresión de nuestros pacientes con fibromialgia se asemeja al porcentaje de supresión de los controles en otros estudios (Carrasco JL, 2007), y se diferencia en gran medida del porcentaje de supresión de los Trastornos de Personalidad y de las pacientes con Bulimia (Carrasco JL, 2007), (Díaz-Marsá M, 2007), como veremos a continuación.

Hasta el momento actual no se ha publicado ningún estudio utilizando el test de dexametasona de 0,25 mg en pacientes con fibromialgia. Sólo hemos encontrado un estudio en pacientes con dolor crónico generalizado, donde no se obtenía una respuesta supresora de cortisol tras el test con 0,25 mg de dexametasona (McBeth J, 2005). Si se han publicado diversos estudios, en los que se utilizan dosis de 0,5 y 1 mg de dexametasona en pacientes con fibromialgia. En general, estos estudios muestran un patrón no supresor tras la prueba de dexametasona 0,5 mg, sobre todo cuando la fibromialgia se asocia a un episodio depresivo mayor (Griep EN, 1998), (Ataoglu S, 2003), (Wingenfeld K, 2010). Al utilizar 1 mg de dexametasona en pacientes con fibromialgia y depresión asociada no se ha encontrado supresión en la secreción de cortisol, comportándose los pacientes con fibromialgia como los pacientes depresivos, es decir, con una respuesta hiposupresora tras la dexametasona. Por lo tanto podría ser la clínica afectiva la que explicase que el eje se encuentre hipoactivo en estos casos, y no responda a dosis altas de dexametasona (Ataoglu S, 2003).

Pero hay estudios contrarios, como el estudio de Wingenfeld en 2007, que observa una respuesta supresora en la secreción de cortisol, tras el test con 0,5 mg en los pacientes con fibromialgia (Wingenfeld K, 2007). Según este autor los datos contradictorios en la literatura respecto a la respuesta supresora o no de la dexametasona en pacientes con

fibromialgia, se deben al factor de confusión de la depresión, presente de manera comórbida en muchos pacientes con fibromialgia, y único responsable de las alteraciones del eje. (Wingenfeld K, 2010).

Otros estudios acerca de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal también muestran datos contradictorios. Cuando se estimula el eje mediante la administración de ACTH (1 mg), se obtiene una hipofuncionalidad adrenal, con disminución de los niveles de cortisol respecto a los controles (Calis M, 2004), (Kirnap M, 2001), pero otros estudios no encuentran diferencias con el grupo control (Griep EN, 1998). Cuando se administra CRH (100 microgr), existe una hiperreactividad hipofisaria en la liberación de ACTH (Griep EN, 1998). Estudios anteriores también concluyen que en la fibromialgia existe una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal por una **hiporreactividad suprarrenal**, comprobada tras la administración de CRH para estimular el eje (Crofford, 1994). Se ha descrito el síndrome fibromiálgico como un trastorno neuroendocrino, caracterizado por una hiperreactividad hipofisaria, y una relativa hiporreactividad adrenal, lo que indicaría una insuficiencia relativa suprarrenal en los pacientes con fibromialgia (Griep ES, 1993), (Wingenfeld K, 2008).

Cada vez tienen más peso las teorías que confirman la hipoactividad del sistema de estrés en pacientes con depresión atípica, fatiga crónica, fibromialgia y enfermedades autoinmunes, y la hiperactividad de este sistema en la depresión melancólica y en los trastornos de ansiedad (Torpy DJ, 1996). Los pacientes con fibromialgia presentan una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal caracterizada por una respuesta exagerada de ACTH al CRF exógeno o endógeno (activadores de CRH como hipoglucemia inducida por insulina). La respuesta del cortisol a la ACTH aumentado en estos paradigmas es mitigada, al igual que la respuesta del cortisol al ejercicio. Análisis funcionales sugieren que los pacientes con fibromialgia también pueden presentar trastornos de actividad del sistema autonómico. Por ejemplo, el neuropéptido Y se encuentra bajo en pacientes con fibromialgia. Otras anomalías de los correspondientes sistemas neuronales, especialmente la disminución de la actividad serotoninérgica, puede contribuir a las perturbaciones observadas a nivel neuroendocrino en la fibromialgia. Por último, otros sistemas neuroendocrinos, incluyendo el eje de la hormona del crecimiento, también son anormales en pacientes con fibromialgia. (Crofford LJ, 1996).

DISCUSIÓN. RESPUESTA AL TEST 0,25 MG DEXAMETASONA

¿Por qué no presentan una respuesta hipersupresora nuestros pacientes con fibromialgia, como cabría esperar a la vista de su hipocortisolismo?.

La respuesta supresora tras el test con 0,25 mg de dexametasona, la hemos estudiado, principalmente como porcentaje de supresión (qué porcentaje de cortisol suprimen los pacientes con fibromialgia y el grupo control tras el test), y en segundo lugar, si existe o no supresión (alcanzar niveles cortisol <5 mcg/dl). También hemos subdividido a los pacientes en tres grupos según el grado de supresión: muy supresores, supresión media, no supresión (niveles cortisol tras DST <5, 5-10, y >10 mcg/dL).

Como hemos visto, el porcentaje de supresión de cortisol tras el test de 0,25 mg de dexametasona en los pacientes con fibromialgia, es de un **38,62 %** (con una desviación del 25,57%). En los controles esta media es del 41,69% (con una desviación del 26,11%). No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos.

El porcentaje de supresión tras el test de 0,25 mg de dexametasona en pacientes con fibromialgia, es parecido al porcentaje de supresión de grupos controles de otros estudios publicados con la misma dosis de dexametasona: 44%(Carrasco JL, 2007). Esta similitud con el porcentaje de supresión encontrado en grupo control, parece confirmar que no existe hipersupresión en los pacientes con fibromialgia, y que se comportan prácticamente igual que ellos.

El test de supresión de cortisol con 0,25 mg de dexametasona también se ha utilizado para estudiar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes con Trastorno de la conducta alimentaria y en Trastornos límite de la personalidad, Trastorno depresivo, y Trastorno de estrés postraumático. En las pacientes con Trastornos de la conducta alimentaria se encuentran diferencias significativas en la supresión del cortisol frente al grupo control. El **33,3%** de las pacientes con TCA suprimen los niveles de cortisol tras la prueba llegando a niveles de cortisol inferiores a 5 mcg/dl, frente al 5,6% de los controles. Además se han encontrado diferencias en los distintos grupo de Trastornos de la conducta alimentaria, siendo mayor el porcentaje de supresión de cortisol en las pacientes con Anorexia Nerviosa Purgativa y en las pacientes con Bulimia Nerviosa, frente a las pacientes con Anorexia Nerviosa Restrictiva (Díaz-Marsá M, 2007). La respuesta supresora

en estos pacientes se asocia a la existencia de antecedentes traumáticos en la infancia, y a rasgos impulsivos de personalidad. Además con 0,25 mg de dexametasona, se detectan mayores diferencias que con dosis de 0,5 mg (Díaz-Marsá M, 2007). Estudios previos obtienen una tasa de respuesta no supresora de un 58% en pacientes bulímicas tras la administración de dosis mayores de dexametasona. La falta de supresión es más frecuente en los pacientes que además presentan depresión mayor y que tienen un peso inferior a la normalidad (Perez EL, 1988).

En el Trastorno Límite de Personalidad, la supresión de cortisol fue significativa frente al grupo control tras la administración de 0,25 mg de dexametasona. El **66%** de los pacientes suprimen la secreción de cortisol tras los 0,25 mg de dexametasona, frente al 2% del grupo control. El porcentaje de supresión de cortisol es significativamente mayor en los pacientes, un 63,2%, frente al 31,5% del grupo control. El 65% de los pacientes son considerados supresores completos (cortisol < 5 mcg/dl), frente al sólo 12% del grupo control (Carrasco JL, 2007). En los estudios con 0,5 mg de dexametasona en el Trastorno límite de personalidad, el grupo control suprime en mayor porcentaje (60-80%) (Rinne T, 2002), (Grossman R, 2003), (Lange W, 2005). El aumento de la inhibición de retroalimentación del eje en los pacientes con Trastorno límite de la personalidad, probablemente refleja el incremento de la densidad de linfocitos del receptor de glucocorticoideo lo que podría ser secundaria a la tensión previa intensa y persistente (Carrasco JL, 2003). También existen estudios con datos discordantes, como uno de Sternbach, que no encuentra respuesta supresora tras 1 mg de dexametasona en pacientes con Trastorno límite de la personalidad (Sternbach HA, 1983).

Se han realizado también estudios para ver la influencia de los síntomas del Trastorno de estrés postraumático en el eje hipotalámico en pacientes con Trastorno límite de personalidad. Se ha encontrado que cuando existe un número bajo de síntomas del Trastorno de estrés postraumático en dichos pacientes, existe una reducción en la retroalimentación negativa. En cambio, cuando hay un alto número de síntomas postraumáticos, no existen diferencias en la retroalimentación del eje respecto al grupo control. Por todo esto, hay autores que aseguran que la presencia de hiposupresión tras el test con dexametasona en los pacientes con Trastorno límite de personalidad, se debería a un número bajo de síntomas del Trastorno de estrés postraumático (Wingenfeld K, 2007).

DISCUSIÓN. RESPUESTA AL TEST 0,25 MG DEXAMETASONA

En los pacientes con Trastorno de estrés postraumático se han obtenido también respuestas hipersupresoras tras el test de dexametasona (de Kloet CS, 2006), (Yehuda R, 2008), incluso con dosis de 0,25 mg (Pfeffer CR, 2009). La marcada supresión de cortisol tras el test de dexametasona, en estos pacientes, puede ser un marcador temprano para el desarrollo del Trastorno de estrés postraumático (McFarlane AC, 2011). Pero otros autores afirman que el aumento de la función de retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal podría considerarse como un marcador de exposición al trauma, en lugar de un mecanismo específico con mayor vulnerabilidad para desarrollar un Trastorno de estrés postraumático. Mientras, la menor producción de cortisol diario sí que puede estar asociada con el Trastorno de estrés postraumático en particular. (Morris MC, 2012).

Por lo tanto, los pacientes con Trastorno límite de personalidad, con Trastorno de estrés postraumático y Trastornos de la conducta alimentaria (bulimia y anorexia purgativa) presentan una respuestas hipersupresoras tras 0,25 mg de dexametasona que justifica el hipocortisolismo basal.

El que los pacientes con fibromialgia no presenten esta hipersupresión podría sugerir alguna afinidad también con los trastornos ansioso-depresivos. La asociación causal entre la depresión y el estrés ha sido sólidamente demostrada en investigaciones, siendo la relación bidireccional, y perpetuándose ambas mutuamente. Los adultos deprimidos muestran patrones anormales en su respuesta aguda al estrés. Los adultos con depresión crónica desproporcionada muestran hipersecreción del eje HPA y una incapacidad de este sistema para volver al funcionamiento normal después de un estresante. De hecho, al menos el 50% de los adultos deprimidos muestran evidencia de disregulación del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Nestler EJ, 2002). Los adultos con depresiones más severas tienden a tener aún más altos los niveles de cortisol (Pruessner M, 2003), aunque no todos los individuos con niveles elevados de cortisol están deprimidos, y no todos los adultos deprimidos muestran elevados de cortisol.

En la literatura encontramos respuestas hiposupresoras tras el test con dexametasona en pacientes con depresión (López-Durán NL, 2009). Pero los resultados no son claros, y parece que no todas las depresiones tienen alteración en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. En pacientes con trastorno depresivo recurrente se ha podido demostrar una

DISCUSIÓN. RESPUESTA AL TEST 0,25 MG DEXAMETASONA

respuesta hiposupresora del eje (Vreeburg SA, 2009). De todas maneras, no se han encontrado estudios con 0,25 mg de dexametasona.

No obstante existe otras posibles explicaciones para la falta de hipersupresión asociada al hipocortisolismo en la fibromialgia. Se barajan distintas teorías para explicar esta “incoherencia” del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, todas ellas relacionados con las específicas características psicobiológicas y psicológicas de los pacientes con fibromialgia. Podría argumentarse que los pacientes con fibromialgia tendrían la capacidad biológica de mantener la disminución del cortisol, sin necesidad de mantener el receptor glucocorticoideo permanentemente hipersensibilizado, a diferencia de los trastornos mencionados con impulsividad conductual (Trastorno límite de la personalidad, Trastorno estrés postraumático, Bulimia) La estabilidad funcional del receptor glucocorticoideo podría justificar la falta de inestabilidad conductual, al menos sintomática, de los pacientes con fibromialgia, a pesar de presentar las características de inestabilidad emocional y de hostilidad temperamental, similar a dichos trastornos, como reflejan los estudios psicológicos (puntuaciones altas en neuroticismo, y en impulsividad).

Podría postularse por tanto, que los pacientes con fibromialgia, a diferencia de los trastornos impulsivos conductuales, consiguen estabilizar biológicamente el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, aunque en un estado anormal. Ello podría explicarse por una mayor capacidad de integración cognitivo-afectiva en la fibromialgia o de mayores capacidades de autocontrol en estos pacientes comparados con los Trastorno límite de personalidad y las Bulimias, como veremos a continuación.

4. Fibromialgia y patrón de personalidad.

Los resultados de nuestro estudio, indican que **los pacientes con fibromialgia presentan un patrón específico de personalidad.**

Estudio dimensional de la personalidad

Nuestros pacientes con fibromialgia puntúan alto en **Evitación del daño** (dimensión del temperamento), y en **Autotranscendencia** (dimensión del carácter), ambas dimensiones definidas por Cloninger, de manera significativa frente al grupo control.

La **Evitación del daño** es la tendencia heredada a ser temeroso, tímido, cauteloso y pasivo. La dimensión Evitación del daño, implica una inclinación heredable a responder intensamente a las señales de estímulos aversivos, aprendiendo así a inhibir la respuesta con la finalidad de evitar el castigo, la novedad o la frustración por falta de recompensa.

En la literatura previa revisada, encontramos estudios publicados con los mismos resultados. La dimensión Evitación del daño se asocia de manera consistente en los pacientes con fibromialgia y otro tipo de patologías que cursan con dolor crónico, con la presencia de un episodio depresivo mayor. Cuanta mayor severidad de la sintomatología depresiva mayor puntuación en Evitación del daño. (Mongini F, 2005). En pacientes con fibromialgia se ha encontrado una fuerte correlación entre la dimensión Evitación del daño y el estado depresivo (Mazza M, 2009), (Glazer Y, 2010), (Gencay-Can A, 2011), siendo esta correlación positiva sobre todo con la severidad de la sintomatología depresiva medida por el Inventario de Beck para la depresión (Santos Dde M, 2011). Cuando se encuentran puntuaciones altas en Evitación del daño, los pacientes con fibromialgia son cautelosos, pesimistas, inseguros y temerosos. La dimensión Evitación del daño ha sido considerada como un rasgo esencial en la percepción del dolor (Santos Dde M, 2011).

En la literatura previa, también se encuentran asociaciones significativas entre la fibromialgia y Autotranscendencia (Gencay-Can A, 2011), aunque al contrario de los que ocurre con la dimensión Evitación del daño, algunos autores no asocian la presencia de la dimensión Autotranscendencia a un episodio depresivo comórbido. (Santos Dde M, 2011), (Mazza M, 2009).

Por el contrario, los pacientes con fibromialgia presentan **menor puntuación** en

Búsqueda de novedades (dimensión del temperamento), de manera estadísticamente significativa, en comparación con el grupo control.

En la literatura encontramos puntuaciones bajas en Búsqueda de novedades en pacientes con fibromialgia, por lo que nuestros resultados se encuentran en sintonía con los hallazgos previos (Glazer Y, 2010).

En **otras patologías psiquiátricas** también se han estudiado las dimensiones de personalidad medidos por el Inventario de Cloninger. En pacientes ansiosos o depresivos, se encuentran puntuaciones altas de manera estadísticamente significativa en Evitación del daño respecto a los controles (Cloninger CR, 2012). También los pacientes con trastorno bipolar puntúan alto en Evitación del daño (Olivera RL, 2009).

En los Trastornos de conducta alimentaria, se han encontrado altas puntuaciones en las dimensiones Evitación del daño, y Neuroticismo, presentando la Anorexia nerviosa mayores puntuaciones en Persistencia, y la Bulimia en Impulsividad. Ambas patologías, Anorexia y Bulimia, presentan bajas puntuaciones en la dimensión Autodirección (Díaz-Marsá M, 2000).

Los estudios realizados en pacientes con Trastorno límite de personalidad, muestran puntuaciones bajas en Autodirección, y puntuaciones altas en Evitación del daño, y Búsqueda de novedades. (Joyce PR, 2003), (Svrakic DM, 1993), (Barnow S, 2007).

En pacientes con Trastorno de estrés postraumático, se encuentran puntuaciones bajas en Autodirección y Cooperación, y puntuaciones altas en Auto-trascendencia y Evitación del daño. (North CS, 2012). Otros estudios también encuentran puntuaciones altas en la dimensión Búsqueda de novedades, y encuentran una correlación positiva entre las puntuaciones en las dimensiones Búsqueda de Novedades, y Evitación del daño, y la severidad de los síntomas del trastorno de estrés postraumático (Richman H, 1997).

Si el estudio dimensional de la personalidad se realiza en **otras patologías somáticas**, encontramos también resultados parecidos. Estudios realizados en el Síndrome de fatiga crónica muestran puntuaciones altas en las dimensiones Evitación del daño y Persistencia (Van Campen E, 2009), y puntuaciones bajas en Dependencia en la recompensa (Christodoulou C, 1999), y en Búsqueda de novedades (Fukuda S, 2010). Los pacientes con fatiga crónica y patología psiquiátrica añadida presentan puntuaciones menores en Autodirección en comparación con los pacientes con fatiga crónica y sin patología psiquiátrica añadida. El síntoma de la fatiga presenta una correlación negativa con Autodirección y Cooperación y una correlación positiva con Evitación del daño (Fukuda S, 2010). En pacientes con dolor crónico se encontraron también puntuaciones altas en

Evitación del daño, y puntuaciones bajas en Autodirección y Cooperación (Conrad R, 2007).

Parece que existe una correlación negativa entre la puntuación en la dimensión Evitación del daño y el umbral del dolor, y una correlación positiva entre la puntuación en la dimensión Evitación del daño y la magnitud del dolor. Por lo que la dimensión Evitación del daño podría predecir una mayor respuesta dolorosa, y estaría presente en muchas patologías crónicas que cursan con dolor (Pud D, 2004).

Los pacientes con fibromialgia puntúan alto en la categoría **Neuroticismo**, y puntúan bajo en la categoría Extroversión de manera significativa frente al grupo control.

El Neuroticismo o emocionalidad se caracteriza por altos niveles de efectos negativos, como la depresión y la ansiedad. Las personas neuróticas que tienen umbrales bajos de activación y son incapaces de inhibir o controlar sus reacciones emocionales, experimentan efectos negativos (enfrentar-o-evitar) de cara a estresantes muy menores; se disgustan con mucha facilidad. Las personas emocionalmente estables, que tienen umbrales altos de activación y buen control emocional, experimentan efectos negativos sólo de cara a estresantes muy fuertes. Están calmados y serenos bajo presión. El individuo neurótico es ansioso, deprimido, con sentimientos de culpa, baja autoestima, tenso, voluble, hipocondríaco, dependiente, obsesivo.

Por otro lado, y según nuestros resultados, no son pacientes Extrovertidos. La Extroversión se caracteriza por sociabilidad, comunicativos, afectuosos (sentirse bien), y necesitados de estimulación externa. De acuerdo a la teoría de la extroversión de Eysenck, se da un nivel óptimo de excitación cortical, y el desempeño se deteriora en la medida en la que uno goza de menor excitación que la del nivel óptimo. Los extrovertidos, de acuerdo a la teoría de Eysenck, tienen una baja excitación crónica, se aburren y, por tanto, necesitan estimulación externa para llegar a un nivel óptimo de desempeño. Los introvertidos, por otra parte, sufren de una sobre excitación crónica y nerviosismo, así que necesitan estar en paz y quietud para poder conseguir un nivel óptimo de desempeño.

Los datos previos publicados se encuentran en la línea de nuestros resultados. Pacientes con migraña, dolor, fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, puntúan de manera significativa en Neuroticismo frente a los controles (Malin K, 2012).

En pacientes con fibromialgia también se han encontrado altas puntuaciones en Neuroticismo, y parece que estos altos niveles incrementan la percepción del dolor y están

en relación con otros síntomas asociados a la fibromialgia. Existe una fuerte correlación positiva entre los niveles de neuroticismo y el nivel de los síntomas de la fibromialgia, salvo en el dolor y la confusión (Malin K, 2012). El neuroticismo también se asocia con el estrés y la ansiedad. El neuroticismo en pacientes con dolor crónico se asocia con la utilización de estrategias de afrontamiento pasivas y mayor intensidad del dolor (Ramírez-Maestre C, 2004).

Podría afirmarse que ciertos estilos de personalidad son capaces de influir en la interpretación de estresores cotidianos, atenuando o amplificando las respuestas fisiológicas en nuestro cerebro. En diversos estudios se ha mostrado la relación entre el desarrollo y exacerbación de trastornos crónicos y el neuroticismo como estilo de personalidad, con un aumento lineal de las diferentes patologías y de forma paralela, el neuroticismo (Charles ST, 2008). Otros estudios describen al neuroticismo como predictor del catastrofismo y de la ansiedad ante el dolor (Martínez MP, 2011), y relacionan el neuroticismo con la intensidad del dolor, y con la incomodidad con la que se perciben las sensaciones dolorosas (Raselli C, 2007). Es clara la relación entre el neuroticismo y la depresión, participando ambos en la percepción del dolor, ya que cuanto mayores son los niveles de ambos, mayor sensación por parte de los pacientes de gravedad ante el dolor (Raselli C, 2007).

Las **patologías psiquiátricas** han sido ampliamente estudiadas a través del Cuestionario de personalidad de Eysenck. Los pacientes con episodios depresivos presentan puntuaciones altas o muy altas en Neuroticismo y la mayoría puntuaciones muy bajas en Extroversión. (Tosic-Golubovic S, 2010), (Wu PJ, 2012). Los pacientes con trastorno bipolar tipo I, presentan puntuaciones más altas en Extroversión, y Búsqueda de novedades, y puntuaciones más bajas en Neuroticismo y Evitación del daño en comparación con los pacientes con Episodio depresivo mayor. El Neuroticismo es menor en los Trastorno Bipolar tipo I que en los pacientes con Trastorno Bipolar tipo II (Wu PJ, 2012).

Existe una correlación negativa entre Extroversión y la presencia de Fobia social y Agorafobia. La correlación es positiva entre el Neuroticismo y ambas fobias (Bienvenu OJ, 2007).

La presencia de puntuaciones altas en Neuroticismo y puntuaciones bajas en Autodirección es común en la mayoría de los estudios en pacientes con Trastorno de la conducta alimentaria. (Díaz-Marsá M, 2000), (Gual P, 2002). La combinación de

Neuroticismo e Introversión se considera un factor de riesgo para presentar un Trastorno de conducta alimentaria (Miller JL, 2006), y se considera el Neuroticismo como el mayor predictor de baja autoestima en pacientes con Trastorno de conducta alimentaria (Cervera S, 2003).

En pacientes con Trastorno límite de personalidad se han encontrado puntuaciones altas en Neuroticismo (Wilberg T, 1999), (Distel MA, 2009), (Zweig-Frank H, 1995) y en Extroversión (Distel MA, 2009). La amabilidad estudiada con el NEO PIR es significativamente baja en estos pacientes (Zweig-Frank H, 1995). Se ha encontrado puntuaciones altas en Neuroticismo, y bajas en Amabilidad y Escrupulosidad en distintos trastornos de personalidad, desde el inestable, el obsesivo, el evitativo, y el esquizoide, quedando claro, por tanto, que las diferencias entre los distintos trastornos de personalidad se deben probablemente a las interacciones entre las dimensiones de la personalidad, y no en la presencia o ausencia de ellas. (Morey LC, 2002)

A medida que aumente el nivel de Neuroticismo, aumenta la prevalencia de trastornos del eje I y del eje II. En cambio, a medida que aumenta la puntuación de Extroversión, disminuyen ciertas patologías mentales como la fobia social, y los trastornos de personalidad del cluster C. (Jylhä P, 2009). El desarrollo de un Trastorno de estrés postraumático también se ha relacionado con puntuaciones altas en Neuroticismo (Wu D, 2011).

Para completar el estudio dimensional de la personalidad, se analizó la búsqueda de sensaciones y la impulsividad, a través de la **Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman**.

En los pacientes con fibromialgia se han encontrado **bajas puntuaciones** en las escalas de **Desinhibición, y Emoción y Búsqueda de aventuras**. La Búsqueda de emociones y aventuras refleja el deseo de involucrarse en deportes o actividades de riesgo. Estaría evaluando el aspecto más positivo de la búsqueda de sensaciones. La Desinhibición se refiere a la estimulación a través de fiestas, sexo, alcohol. Refleja las actitudes o experiencias sobre la búsqueda de estimulación sexual y social a través de concurrir a fiestas o tener múltiples parejas sexuales. Según Zuckerman existen formas de buscar sensaciones que son impulsivas y formas no impulsivas. Su esquema conceptual lleva a considerar tres

formas impulsivas (búsqueda de experiencia, desinhibición y susceptibilidad al aburrimiento) y una forma no impulsiva de buscar sensaciones (búsqueda de emociones y aventuras). Tanto la forma impulsiva como no impulsiva son fuertes determinantes de actitudes, intereses, hábitos y conductas. La fibromialgia por tanto no parece caracterizarse por unas tendencias impulsivas y externalizadoras en este test.

La personalidad también se ha estudiado mediante la **Escala de afrontamiento de COPE**, que mide estrategias de afrontamiento. Estas estrategias de afrontamiento, se pueden dividir en dos grupos: centrados en el problema y centrados en la emoción. Parece que el primer grupo está creado por aquellas estrategias de afrontamiento que se dirigen al problema. Es decir, el individuo se dedica a pensar y elaborar un modo concreto de cómo afrontar el estresor laboral dando los pasos necesarios para eliminar la fuente de estrés. Para lo cual, busca consejo, asistencia o información e incluso un apoyo emocional que le ayude a aceptar el hecho de que el suceso ha ocurrido y es real. Por ello, el individuo intenta sacar la parte positiva de la situación estresante para desarrollarse como persona o ver la situación desde una perspectiva favorable. Sin embargo, el segundo grupo de modos de afrontamiento está organizado por un conjunto de estrategias centradas en las emociones del individuo. Asimismo, consiste en distanciarse del estresor o de la fuente del estrés mediante la ensoñación para rechazar la realidad del problema e intentar evitar o distraerse con otros pensamientos. De la misma forma, haciendo bromas del estresor, reducir o renunciar al esfuerzo propio para afrontar el estresor, aumentar las implicaciones en actividades religiosas, tomar drogas o alcohol para hacer frente al estresor, centrándose en su propio malestar emocional y desahogar los sentimientos. En cambio, el modo refrenar el afrontamiento (que consiste en aplazar todo tipo de afrontamiento hasta que no se produce una mejor o mayor información sobre el problema, esperando hasta que aparezca la mejor ocasión para actuar) parece estar vinculado igualmente a los dos grupos de estrategias de afrontamiento.

Es preciso, por tanto, diferenciar entre estilos de afrontamiento y estrategias de afrontamiento. "Los *estilos de afrontamiento* se refieren a predisposiciones personales para hacer frente a las situaciones y son los responsables de las preferencias individuales en el uso de unos u otros tipos de estrategia de afrontamiento, así como de su estabilidad temporal y situacional. Mientras que las *estrategias de afrontamiento* son los procesos concretos que

se utilizan en cada contexto y pueden ser altamente cambiantes dependiendo de las condiciones desencadenantes" (Fernández-Abascal, 1997).

En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna estrategia de afrontamiento asociada de manera significativa con la fibromialgia. Sí hemos encontrado puntuaciones menores significativas en estos pacientes, en las estrategias de afrontamiento Búsqueda de apoyo social, Abandono de los esfuerzos de afrontamiento, y Refrenar el afrontamiento. La primera estrategia sería de las descritas anteriormente como centradas en el problema, y de la que según nuestros datos, los pacientes con fibromialgia carecen. Las otras dos, Abandono de los esfuerzos de afrontamiento, y Refrenar el afrontamiento, están centradas en las emociones, y tampoco parecen estar presentes en la fibromialgia.

Estudio de trastornos de la personalidad asociados

Los pacientes con fibromialgia presentan diferencias significativas frente a los sanos en las puntuaciones **obsesivos-compulsivo y borderline**, medidos por el Cuestionario de Personalidad SCID II, indicando falta de deseo y de disfrute para las relaciones íntimas, escaso interés para tener experiencias sexuales con otras personas, carencia de amigos íntimos, indiferencia ante los halagos o críticas de los demás, aplanamiento de la afectividad, preocupación por los detalles, reglas, listados, perfeccionismo, orden, , autocrítica exagerada, escrupulosidad, intenso miedo al abandono real o imaginario, relaciones inestables, disturbios de la identidad, comportamiento suicida recurrente, inestabilidad afectiva debido al acentuado cambio de humor, sentimientos crónicos de vacío y aburrimiento, angustia intensa e inapropiada y dificultad para controlarla.

Estudios previos realizados en pacientes con fibromialgia, obtienen resultados muy similares. La mayoría de los estudios se centran en la presencia o no de Trastornos de personalidad comórbidos. Los trastornos de personalidad mas frecuentes en los pacientes con fibromialgia son: obsesivos-compulsivos, borderline, depresivos (Rose S, 2009), y evitativos (Uguz F, 2010)

También encontramos similitudes en los estudios categoriales de personalidad llevados a cabo en otras patologías somáticas. Estudios realizados en pacientes con Síndrome de fatiga crónica, muestran que los trastornos de personalidad del Cluster C son

los más frecuentes. Pero cuando se asocia un episodio depresivo, son los trastornos del Cluster B los más frecuentes en estos pacientes (Henderson M, 2004); una revisión posterior evidenció que se habían publicado estudios muy variados, desde los que no encuentran diferencias significativas entre los rasgos de personalidad de los pacientes con Síndrome de fatiga crónica y los controles, hasta los estudios que muestran una psicopatía severa en dichos pacientes. Esta diversidad de conclusiones acerca de la personalidad en el Síndrome de fatiga crónica, podría deberse a la diversidad y heterogeneidad de los métodos de estudio, de las poblaciones de los pacientes y de los grupos control. (Van Geelen SM, 2007).

Estudios realizados en pacientes con dolor crónico de espalda, muestran que la tasa de trastornos de la personalidad es ligeramente diferente, no llegando a ser estadísticamente significativa, respecto al grupo control, con un predominio de los trastornos del Cluster C (Gerhardt A, 2011). También se ha encontrado una asociación significativa entre patologías con dolor crónico y rasgos borderline de personalidad (Fischer-Kern M, 2011).

En pacientes con Anorexia nerviosa los trastornos de personalidad del Cluster C son los más frecuentes, sobre todo el evitativo y el dependiente, pero en la Bulimia Nerviosa, son los trastornos de personalidad del Cluster B, los más frecuentes, sobre todo el tipo borderline y el tipo histriónico (Díaz-Marsá M, 2000).

En los pacientes con Trastorno límite de personalidad se encuentran puntuaciones altas en pasivo-agresivo, esquizotípico, histriónico, narcisista y antisocial, además de las personalidades del Cluster B (Pastrana JI, 2004). Y en los Trastorno de estrés postraumático se ha encontrado asociación significativa con Trastornos de personalidad de tipo paranoide, esquizotípico, obsesivo-compulsivo, evitativo y dependiente (Yen S, 2002), (Gómez-Beneyto M, 2006). En el Trastorno de estrés postraumático se han encontrado puntuaciones altas en rasgos evitativos, paranoides, evitativos y borderline de personalidad (Gómez-Beneyto M, 2006).

Este hallazgo respecto a la estrecha relación entre el estudio categorial de la personalidad y las distintas patologías, indica la importancia de la personalidad en la respuesta a eventos traumáticos.

Estudio de la impulsividad

Es muy significativo e interesante el hallazgo de una elevada impulsividad en la Escala de Barrat en los pacientes con fibromialgia. Este factor valora la presencia de un patrón de conducta impulsiva mantenida a largo plazo, siendo una escala clínica de rasgo. Incluye 3 dimensiones: cognitiva (tendencia a tomar decisiones rápidas), motora (tendencia a actuar de forma súbita) y ausencia de planificación (mayor interés por el presente que por el futuro).

Los pacientes con fibromialgia puntúan alto en **Impulsividad cognitiva** y en **Impulsividad no planificada** así como en **Impulsividad total**. Pero no puntúan alto en Impulsividad motora, que es la que más relación tiene con la impulsividad clínica y con los actos impulsivos y en cortocircuito.

En esta línea se han correlacionado de manera positiva las puntuaciones altas en las escalas de impulsividad con el número de síntomas sin explicación médica en pacientes con distintas patologías médicas, como el Síndrome de fatiga crónica, o pacientes con mareos (Russo J, 1994)

En los pacientes con Anorexia y Bulimia nerviosa, la impulsividad medida por la Escala de Barrat, es significativamente mayor en el total, y en sus categorías individuales (cognitiva, no planificada, y motora), frente al grupo control. No se encontró diferencias significativas entre los dos grupos de Trastornos de la conducta alimentaria (Zalar B, 2011).

Los pacientes con Trastorno límite de la personalidad se asocian con niveles altos de impulsividad general, y de impulsividad no planificada, caracterizándose por preferir la gratificación inmediata, y descartar lo que conlleve recompensa a largo plazo (Lawrence KA, 2010). También se ha asociado el Trastorno límite de la personalidad como mayor impulsividad motora que los sujetos control, pero no que otros Trastornos de la personalidad (McCloskey MS, 2009).

Por lo tanto, los pacientes con fibromialgia al igual que los otros Trastornos de la personalidad por inestabilidad emocional y otros trastornos impulsivos tipo Bulimia nerviosa, son “internamente” impulsivos. Sin embargo, no presentan manifestación impulsiva conductual “externa”. ¿Podría especularse que la impulsividad/hostilidad interna se manifiesta por otras vías somáticas y cognitivas, específicas de la fibromialgia y de otros síndromes psicósomáticos?

DISCUSIÓN. FIBROMIALGIA-PATRÓN PERSONALIDAD

De todo ello, se deduce que los pacientes con fibromialgia, presentan alta impulsividad y alta inestabilidad afectiva pero no presentan conductas impulsivas a nivel clínico como se podría esperar (como los Trastornos límite de personalidad por ejemplo). ¿Por qué no existen conductas impulsivas en estos pacientes? Podría ser que la enfermedad funcione como una “pseudoestructura”, gracias a la cual, los pacientes no necesitan descargar a través de conductas impulsivas y gestos autolesivos. El nivel de estructuración psicoafectiva podría ser mayor en la fibromialgia que en el Trastorno límite de la personalidad.

5. Antecedentes traumáticos y fibromialgia

Antes de discutir la posible relación entre acontecimientos traumáticos y la fibromialgia, se debe definir primero qué se entiende por acontecimiento traumático. Se consideran sucesos o acontecimientos traumáticos los experimentados directamente (u observados/transmitidos) en forma de: combate militar, ataques personales violentos (agresión sexual, agresión física, atraco), ser secuestrado, ser tomado como rehén, ataque terrorista, tortura, encarcelamiento como prisionero de guerra o en un campo de concentración, desastres naturales o provocados por el hombre (incendios, explosiones, erupciones volcánicas, inundaciones, huracanes, terremotos), accidentes graves (coche, tren, barco, avión) o recibir un diagnóstico de enfermedades potencialmente mortales (p.ej., cáncer, SIDA). En el caso de los **niños**, los sucesos traumáticos sexuales pueden incluir las experiencias sexuales evolutivamente inapropiadas sin amenaza, violencia o daño.

Estudios realizados en EEUU han encontrado cifras de prevalencia de exposición a situaciones traumáticas que van entre un 39,1% y un 60% a lo largo de la vida (Breslau N, 1991), (Kessler RC, 1995). Sólo en una minoría de estas víctimas se desarrolla un Trastorno de estrés postraumático: entre un 10 y un 20% de los individuos que han sufrido acontecimientos traumáticos. En la población general el Trastorno de estrés postraumático presenta unos valores que oscilan entre **0,5% y 10,8%** para los hombres y entre **1,3% y 18,3%** para las mujeres (Breslau N, 1991), (Kessler RC, 1995), (Breslau N, 1998), (Helzer JE, 1987).

Hasta el momento se han publicados diversas investigaciones científicas en las que se confirma la fuerte asociación existente entre la presencia de trauma y la fibromialgia. Por ejemplo Cohen encontró que en el 57% de los pacientes con fibromialgia presentaban síntomas que cumplían los criterios diagnósticos para el Trastorno de estrés postraumático (Cohen H, 2002), y teniendo en cuenta que la prevalencia del Trastorno de estrés postraumático en la población general es del 6-10 %, los pacientes con fibromialgia se acercan a los porcentajes que presentan los pacientes veteranos de Vietnam o de situaciones similares. Otro resultado interesante es que el porcentaje de sujetos que desarrollan fibromialgia tras vivir una situación estresante, como el Holocausto israelí es de un 23,8 % (Ablin JN, 2010).

DISCUSIÓN. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y FIBROMIALGIA

Se considera que no existe un único tipo de antecedente traumático, sino que cualquier trauma, de cualquier índole, puede estar asociado al desarrollo posterior de fibromialgia (ya sea abuso sexual, trauma cervical, catástrofe natural, omisión emocional, trauma físico, etc.) (White K, 2000), (Al-Allaf A, 2002), (Ciccone D, 2005), (Walker E, 1997), (Dell'Osso L, 2011). Pero podría ser que cuando se asocia fibromialgia y trastorno depresivo, los antecedentes traumáticos son más de tipo abuso físico y emocional. (Kosseva M, 2010).

Anteriormente se han desglosado los resultados de nuestro estudio encontrando una sólida asociación entre la presencia de la fibromialgia y todo tipo de antecedente traumático. Pero en cambio, no encontramos una correlación positiva entre los antecedentes de trauma sexual en la infancia y la impulsividad, medida mediante la Escala de impulsividad de Barrat, dato que si aparece en otros pacientes como por ejemplo los trastornos límite de la personalidad. Podría especularse que la supresión mantenida de cortisol, con hipocortisolismo basal, sea lo que posibilita la estabilidad emocional (a diferencia de los Trastornos límite de personalidad) en estas pacientes, como un mecanismo de autorregulación.

Un estudio realizado en una clínica de pacientes somatizadores, observó que hasta un 63,1% de los pacientes habían presentado un evento traumático a lo largo de su vida, y un 10,1% de los mismos presentaban asociado un Trastorno de estrés postraumático. Los datos de prevalencia de acontecimientos traumáticos son superiores a los hallados en población control (39,1-60%). Los pacientes somatizadores que presentan además un Trastorno de estrés postraumático, presentan mayor frecuencia de síntomas psicósomáticos frente a los pacientes sin acontecimientos traumáticos, o frente a aquellos que aún habiendo sufrido acontecimientos traumáticos no han desarrollado un Trastorno de estrés postraumático. Estos resultados consolidan la teoría de la estrecha relación entre la somatización y el Trastorno de estrés postraumático (Tagay S, 2004).

Estudios realizados en pacientes con **Trastorno límite de la personalidad**, sitúan el porcentaje de comorbilidad de Trastorno de estrés postraumático entre un 10 (Carrasco J, 2007), y un 25-50% (Grossman R, 2003), (Lange W, 2005). Es decir, datos muy superiores a los encontrados en la población general (0,5-18,3%). En estos pacientes el porcentaje de

DISCUSIÓN. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y FIBROMIALGIA

supresión de cortisol no se correlaciona de forma significativa con los antecedentes traumáticos en la infancia (Carrasco J, 2007), a pesar de que son superiores en el grupo de pacientes que en el grupo control. En los pacientes con Trastorno límite de personalidad, la hipersensibilidad presente en el eje hipotálamo hipofisario adrenal, es similar a la del Trastorno de estrés postraumático, lo que sugiere una implicación de las experiencias traumáticas en la patogénesis de los trastornos (Carrasco J, 2003). La hiperreactividad del eje podría tener estrecha relación con una historia de abusos infantiles previos (Rinne T, 2002).

En los estudios de imagen, se obtiene una reducción de un 12% del tamaño del hipocampo en pacientes con Trastorno límite de la personalidad y Trastorno de estrés postraumático, y sólo un 11% de reducción en los pacientes con Trastorno límite de la personalidad pero sin Trastorno de estrés postraumático asociado. La reducción del tamaño del hipocampo en los pacientes con Trastorno límite de la personalidad, esté presente o no el Trastorno de estrés postraumático, es significativa respecto a los controles. El tamaño de la amígdala en pacientes con Trastorno límite de la personalidad y Trastorno de estrés postraumático asociado es de un 34%, frente a una reducción del tamaño de un 22% cuando no se asocia el Trastorno de estrés postraumático. En pacientes que únicamente presentan Trastorno de estrés postraumático (sin Trastorno límite de la personalidad asociado), se observa una reducción del tamaño de la amígdala, no presente en pacientes expuestos a situaciones traumáticas, pero que no han desarrollado el Trastorno de estrés postraumático. La gravedad de la exposición traumática en los Trastorno límite de la personalidad se encuentra en relación con la mayor reducción del tamaño del hipocampo. Y el menor tamaño del hipocampo se relaciona con un peor rendimiento cognitivo. Por lo tanto, el daño del hipocampo puede ser un factor de predicción del déficit cognitivo en aquellos pacientes con Trastorno límite de la personalidad que se han sufrido una exposición traumática (Weniger G, 2009).

Recientemente se ha estudiado con especial énfasis como la presencia de abusos en la infancia puede aumentar el riesgo de desarrollar cualquier Trastorno de la personalidad. Los individuos que han experimentado abusos sexuales en la infancia tienen cuatro veces más probabilidades de desarrollar un Trastorno de la personalidad en el inicio de su vida

DISCUSIÓN. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y FIBROMIALGIA

adulta. El abuso emocional se ha asociado con mayor riesgo de desarrollo de rasgos límites, narcisistas, paranoides, esquizoides y esquizotípicos (Johnson J, 2001).

En los pacientes con **Trastornos de la conducta alimentaria**, hasta un 63% de los pacientes con Anorexia nerviosa, y un 57,7% de los pacientes con Bulimia, han experimentado por lo menos un acontecimiento traumático en sus vidas (Tagay S, 2011). Una vez más, estos valores son superiores a los encontrados en población control. En pacientes con Anorexia nerviosa, entre un 10 y un 13,7% presenta de manera comórbida Trastorno de estrés postraumático, siendo menor la prevalencia en el subtipo restrictivo que en el purgativo (Tagay S, 2010), (Reyes-Rodríguez ML, 2011). Y el tipo de trauma más frecuente en estas pacientes fue el abuso sexual, ya sea en la infancia entre los 6 y 17 años (40,8%), o en la vida adulta (35,0%). El tercer acontecimiento traumático más frecuente en los pacientes con Anorexia nerviosa, es la enfermedad o la muerte de algún miembro de la familia (17,5%). Hasta en un 64,1% de las pacientes con Anorexia, los acontecimientos traumáticos preceden la aparición de la enfermedad (Reyes-Rodríguez ML, 2011).

En relación a los pacientes con Bulimia nerviosa, se ha obtenido que hasta un 14, 1% presentan síntomas compatibles con un Trastorno de estrés postraumático (Tagay S, 2010).

El porcentaje de supresión del cortisol en los pacientes con Trastorno de la conducta alimentaria, se correlaciona en el grupo de los pacientes sin síntomas bulímicos, con la presencia de antecedentes traumáticos en la infancia, y abusos sexuales. (Díaz-Marsá M, 2007).

Un subgrupo de los Trastornos de conducta alimentaria, caracterizado por un mayor descontrol de los impulsos, presenta una hipersensibilidad del eje hipotalámico hipofisario adrenal a la administración de dexametasona, lo que sugiere una mayor sensibilización de los receptores glucocorticoideos presentes en el hipotálamo y en la hipófisis, como ocurre en otros estudios con pacientes que padecen Trastorno de estrés postraumático, y pacientes con Trastorno límite de personalidad e historia de abusos (Carrasco J, 2003), (Lange, 2005). Se considera que la respuesta hipersupresora a la administración de dexametasona en este subgrupo de Trastornos de la conducta alimentaria se debe a la presencia de antecedentes de abusos y traumas (Díaz-Marsá M, 2007).

DISCUSIÓN. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y FIBROMIALGIA

Existe una relación epidemiológica entre la presencia de síntomas impulsivos y los antecedentes traumáticos en la infancia (Silk KR, 1995); y los acontecimientos traumáticos en la infancia de pacientes con Trastorno de la conducta alimentaria y síntomas impulsivos, son particularmente frecuentes. En trastornos de la alimentación, los eventos traumáticos en la niñez son particularmente frecuentes en los pacientes con síntomas bulímicos (Lacey JH, 1990) y en los trastornos alimentarios con trastornos comórbidos de la personalidad borderline (Grilo CM, 1996). La mayor respuesta supresora de cortisol tras la administración de dexametasona en pacientes con Trastorno de la conducta alimentaria, se asocia a la presencia de síntomas bulímicos, y se correlaciona significativamente con la intensidad del trauma infantil. Los hallazgos biológicos no están relacionados con la presencia de Trastorno de estrés postraumático, sino simplemente con la historia traumática (Díaz-Marsá M, 2007), (Díaz-Marsá M, 2008).

En pacientes con **Trastorno depresivo mayor** los hallazgos también orientan hacia una importante implicación entre la aparición de la enfermedad y los antecedentes traumáticos. Los individuos con historia traumática infantil presentan una respuesta incrementada de cortisol ante la administración de dexametasona, en comparación con los individuos que no han sufrido abusos. En concreto, los pacientes con Trastorno depresivo mayor que han sufrido abusos presentan una mayor respuesta del cortisol a la dexametasona, que los pacientes con Trastorno depresivo mayor pero sin antecedentes de abuso. La respuesta acentuada en la secreción de cortisol tras la administración de dexametasona en estos pacientes, se asocia a la severidad, duración, y edad temprana de los acontecimientos traumáticos (Heim C, 2008).

El abuso en la infancia, ya sea físico, emocional o sexual, se asocia con efectos a largo plazo a nivel psicopatológico, incluyendo el abuso de sustancias, la depresión, el suicidio, los trastornos de personalidad, trastornos de espectro psicótico, etc. (Kendler K, 2000), (McMillan H, 2001). Aún no se sabe con exactitud el mecanismo específico entre la relación del abuso y la enfermedad mental. Una explicación que se ha planteado es que la presencia de los síntomas del Trastorno de estrés postraumático median entre la exposición del trauma infantil y la psicopatología del adulto. Por ejemplo el intento de automedicarse para los síntomas del Trastorno de estrés postraumático, conllevaría a un Trastorno por abuso de sustancias (Mazza J, 1998), (Mueser K, 2002), (Najavits L, 1997).

DISCUSIÓN. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y FIBROMIALGIA

A diferencia de otros estudios con el test de dexametasona, en nuestro trabajo no hemos encontrado una asociación entre el grado de supresión de cortisol tras la administración de dexametasona y la gravedad de los antecedentes traumáticos. Dicha correlación ha sido descrita en estudios del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes con otros trastornos psiquiátricos como los Trastornos de la conducta alimentaria, donde la supresión de cortisol se correlaciona con la intensidad de los antecedentes traumáticos (Díaz-Marsá M, 2007). Esta correlación no ha sido mencionada en estudios previos de fibromialgia. De nuevo, la explicación probable para esta falta de correlación supresión-trauma en la fibromialgia, está en la capacidad de los pacientes con fibromialgia para mantener un hipocortisolismo constante y estable independientemente de la hipersupresión tras el test con dexametasona.

Respecto al **trauma y la supresión**, se ha comprobado que existe asociación entre los pacientes que suprimen (cortisol post dexametasona $< 5\text{mcg/dL}$) y las variables relacionadas con el número de traumas infantiles totales, y con los antecedentes traumáticos de tipo físico-sexual. Cuanto menor son los niveles de cortisol post dexametasona mayor asociación existe con casi todas las variables de la escalas de antecedentes traumáticos: número traumas infantiles, antecedentes traumáticos de tipo físico-sexual, presencia de trauma infantil sexual, gravedad y número de los traumas sexuales infantiles. Cuanto menor es el cortisol pre dexametasona mayor asociación existe con los antecedentes traumáticos.

Simon Wessely, psiquiatra británico, ha dedicado años al estudio del síndrome de fatiga crónica y de las secuelas psiquiátricas de las guerras del Golfo y de Afganistán en el Centre for Military Health Research del King's College Hospital de Londres. Wessely, (amenazado de muerte por sus estudios sobre el Síndrome de Fatiga Crónica entre otros), propone que el **estrés persistente, o la percepción del estrés persistente**, podría ser un factor de riesgo para trastornos psiquiátricos y para los trastornos somáticos funcionales como el Síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia. Para este autor, otro potencial factor de riesgo compartido por ambos grupos serían **ciertos rasgos de personalidad**, como la inestabilidad emocional y el cluster C (ansiosos-depresivos). Nuestros resultados se encuentran en la línea de sus estudios y los de su grupo de Reino Unido (Harvey S, 2008).

Wessely sostiene la idea de que hay una larga serie de trastornos por somatización

DISCUSIÓN. ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y FIBROMIALGIA

que han recibido nombres diferentes en cada generación: neurastenia, síndrome de Da Costa, síndrome de fatiga crónica, etc. La fibromialgia podría ser uno de ellos. Ha estudiado las diferencias clínicas entre la fatiga de las enfermedades neuromusculares, y la del Síndrome de fatiga crónica. De las pocas semejanzas que encontró entre ambos grupos, fue la presencia de depresión. Pero incluso en este aspecto, no había semejanzas, la depresión era distinta. En el Síndrome de fatiga crónica, los aspectos cognitivos de la depresión (sentimientos de culpa, o culpa propia), no existen y aparecen con un patrón diferente de atribución (culpando a una causa externa). Los individuos deprimidos, focalizan la culpa en su interior (Wessely S, 2012)

6. Hipocortisolismo y patrón de personalidad

El origen del hipocortisolismo se entiende desde una alteración adrenal primaria (Wingenfeld K, 2008), (Calis M, 2004), una mayor sensibilización en la retroalimentación negativa del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (Wingenfeld K, 2008), hasta un agotamiento del sistema por un estrés crónico (Fries E, 2005). Parece probable que el hipocortisolismo esté en relación con la mayoría de los síntomas físicos y psicológicos de los pacientes con fibromialgia (Tak LM, 2011).

El hipocortisolismo se correlaciona significativamente en nuestro estudio con variables dimensionales de la personalidad como la **Evitación del daño** medida por el Inventario de temperamento y carácter de Cloninger, y, **Neuroticismo**, medido por el Cuestionario de personalidad de Eysenck. En pacientes con déficit de la enzima 21 OH hidroxilasa (enfermedad congénita de hiperplasia adrenal, con hipocortisolismo por déficit en la producción del mismo), se ha encontrado que la dimensión Evitación del riesgo es el mejor predictor del pico de ACTH tras la estimulación con CRH. (Charmandari E., 2004).

El hipocortisolismo basal en los pacientes con fibromialgia se correlaciona significativamente también con la **impulsividad** medida por la Escala de Barrat: impulsividad cognitiva y no planificada, e impulsividad total. Encontramos también correlación entre el hipocortisolismo en los pacientes con fibromialgia y **antecedentes traumáticos**, tanto infantiles como en la vida adulta. Finalmente, el hipocortisolismo basal en los pacientes con fibromialgia se correlaciona con la presencia de **ansiedad** como estado y rasgo. Parece por tanto que el hipocortisolismo estaría relacionado con el patrón de personalidad de estos pacientes con fibromialgia. Este patrón inestable emocional e impulsivo, con ansiedad, y con antecedentes traumáticos se asemeja mucho al de los Trastornos por inestabilidad emocional e impulsividad (Trastorno límite de la personalidad, Trastorno estrés postraumático, Bulimia) que a su vez también presentan hipocortisolismo

Por el contrario existe una correlación inversa entre el hipocortisolismo y Búsqueda de novedades, Impulsividad motora, Extroversión, Desinhibición, y Emoción y búsqueda de aventuras, características éstas que no se corresponden con el perfil de personalidad de las pacientes con fibromialgia, lo que explica la falta de impulsividad conductual en la

DISCUSIÓN. HIPOCORTISOLISMO-PATRÓN PERSONALIDAD

fibromialgia (que sí se encuentra en los Trastorno límite de la personalidad, Trastorno de estrés postraumático, y Bulimia nerviosa).

7. Supresión de cortisol y patrón de personalidad

En la misma línea que lo anterior, también existe una clara **asociación entre la respuesta supresora en los pacientes con fibromialgia, tras el test de 0,25 mg de dexametasona y cierto patrón de personalidad.**

Aquellos pacientes que presentan respuestas más supresoras se caracterizan de manera significativa por mayores puntuaciones en Evitación del riesgo, Neuroticismo, Impulsividad y Ansiedad. También existe una correlación positiva entre la respuesta supresora y la presencia de antecedentes traumáticos.

Estos resultados se encuentran en coherencia con los estudios publicados con anterioridad. El mismo patrón de personalidad se encuentra asociado a la respuesta hipersupresora tras el test de 0,25 mg de dexametasona en los pacientes con Trastorno límite de la personalidad. (Carrasco JL, 2007).

Respecto a la asociación trauma-respuesta supresora, los resultados se encuentran en la línea de los estudios publicados con Trastornos de la conducta alimentaria, que muestran una asociación significativa entre la supresión de cortisol y los antecedentes traumáticos en la infancia, y los antecedentes de la vida adulta.

8. Histeria y somatización

Nos hemos encontrado, como hemos visto anteriormente, en los pacientes con fibromialgia una estructura psicobiológica muy similar a la existente en los pacientes con Trastorno límite de personalidad y en pacientes con Bulimia Nerviosa. Es decir, hipocortisolismo basal, y un patrón de personalidad en el que predomina la inestabilidad afectiva, la impulsividad, y la presencia de antecedentes traumáticos.

De esta manera, podríamos considerar a los pacientes con fibromialgia como un tipo de pacientes similares a los pacientes con Trastorno límite de la personalidad, y Bulimia Nerviosa; pero al estudiar el comportamiento clínico encontramos con una gran diferencia. Mientras que el comportamiento de los Trastornos límite de personalidad y la Bulimia es externalizador el comportamiento clínico de los pacientes con fibromialgia aparentemente lleva internalización. Los pacientes con fibromialgia no presentan el mismo esquema conductual de los Trastornos límites, no hacen gestos autolesivos, no son impulsivos a nivel motor, sino que parecen más estables, más centrados, con un comportamiento más persistente, donde parece que no hay tanto malestar, que no hay conflicto. El comportamiento clínico de los pacientes con fibromialgia se parece más al de los Trastornos por somatización.

Los pacientes somatizadores se quejan de síntomas físicos, que causan malestar excesivo, pero que no puede encontrarse ninguna base orgánica patológica. La conducta del paciente somatizador es buscar tratamiento para sus dolencias. El paciente somatizador manifiesta su estrés o sus situaciones difíciles a través de sus síntomas físicos, ya sea por amplificación de las sensaciones corporales, o por la necesidad de estar enfermo, o por un mecanismo de disociación.

Podría considerarse *la somatización* como el proceso que lleva al paciente a buscar ayuda médica por síntomas físicos que son, erróneamente, atribuidos a una enfermedad orgánica. En los pacientes con fibromialgia, la exploración física, salvo por la presencia de los puntos dolorosos, cierta hipertonía muscular y contracturas de algunos grupos musculares, es normal. Las analíticas y pruebas diagnósticas, son normales o inespecíficas y

la única utilidad de realizarlas es poder descartar otras enfermedades reumatológicas (Rivera J, 2006).

Cuando observamos detenidamente la clínica de la fibromialgia, vemos que existe una excesiva limitación funcional. Su actividad está gravemente limitada por los dolores y por el cansancio, mucho más de lo que se podría esperar inicialmente. El dolor y la fatiga centran la vida de los pacientes (Yunus M, 1981). Es llamativa la intensidad del primero, del dolor, síntoma fundamental y característico. Los pacientes lo describen típicamente como intenso o insoportable y utilizan términos tanto sensoriales (tirantez, agarrotamiento) como afectivos (deprimente, agotador). El dolor está influido por factores externos e internos como las posiciones mantenidas, las cargas físicas, la activación emocional y los cambios climáticos.

El dolor es una vivencia que invade el mundo de quien lo padece y da cuenta de su sufrimiento. Es también una poderosa narrativa que invade la experiencia y se convierte en identidad. Las personas con dolor crónico viven una historia “saturada” por el dolor, su “yo” está invadido por una experiencia como forma de autoconciencia, que es anterior al lenguaje, que es prelingüística. La organización de esta experiencia ocurre al nivel de la vivencia inmediata y el de su ordenamiento lingüístico pero ambos están sujetos a la estructura narrativa de la experiencia (Rodríguez B, 2006), (Diéguez M, 2009).

El dolor en la fibromialgia, es enigmático, sin causa orgánica que lo justifique, y resistente a los analgésicos. A veces, igual que apareció, el dolor, desaparece espontáneamente. Freud ya escribió acerca de la transición del dolor físico al dolor psíquico. Ese paso, correspondía al paso desde la carga narcisista a la carga del objeto. Pero se puede plantear una transición inversa. Tras un abandono del objeto, y por la necesidad de aseguramiento narcisista, el dolor puede recorrer el camino inverso, y pasar de dolor psíquico a físico. Las pacientes con fibromialgia, recurrirían entonces al dolor como única herramienta, para frenar su hundimiento y buscar una reanimación que evite la desorganización psicosomática (Muro J, 2011). Ante situaciones externas o internas insoportables, ya sea por defecto o por exceso de excitaciones, el individuo puede desorganizarse, es decir el movimiento inverso a la organización precedente. Las desorganizaciones psicosomáticas no se presentan casi nunca de igual manera en dos individuos distintos. (Bekei M, 1991)

DISCUSIÓN. HISTERIA Y SOMATIZACIÓN

A falta de un mecanismo patogénico conocido, la fibromialgia una entidad nosológica que no existía hace unos 20 años y que ahora se invoca como la causa más frecuente de dolor muscular generalizado se sostiene como **constructo y como identidad**. Puede que diagnosticar a estos síntomas de fibromialgia sea nuevo, pero el fenómeno desde luego no lo es. El dolor crónico generalizado ha sido reconocido desde hace siglos y puede que sea tan viejo como la humanidad. Sin embargo, la polémica acerca de su patogénesis arranca en el siglo XIX y es entonces cuando empiezan a aparecer términos para describir condiciones clínicas similares. (Diéguez M, 2009).

Diversos autores, comparan la lumbalgia postraumática con la fibromialgia. Burloux describe que tras una infancia desastrosa, se da una época en la que la persona se vuelca hacia el exterior, y que este periodo termina con un accidente, generalmente de pequeña entidad, tras el que aparecen los dolores lumbares injustificados, dando lugar a un periodo centrado en el dolor. (Burloux G, 2004). Pero Muro Gaztañaga encuentra diferencias entre los pacientes con lumbalgia postraumáticas y los pacientes con fibromialgia. Los segundos no presentan un discurso tan fluido, presentan fallos para recordar y asociar, y existe una falta de mentalización. Y no considera que las lumbalgias postraumáticas presenten una estructura histérica. (Gaztañaga J, 2011).

Por lo general el paciente con fibromialgia no verbaliza explícitamente conflictos (pareja, padres), no concreta su insatisfacción vital, no se muestra resentido (excepto con el sistema sanitario)...Únicamente verbaliza contrariedad por padecer dolores, y no poder realizar una vida normal, como “antes”. Pero a medida que se profundiza en sus relaciones interpersonales y laborales, encontramos ante un importante conflicto laboral, con dificultad para acatar la autoridad y una exagerada hipersensibilidad a la crítica. También encontramos un intenso resentimiento, centrado sobre todo en los médicos, que no son capaces de entenderles, y que incluso llegan a pensar que sus síntomas no son reales. El paciente con fibromialgia ha estado durante meses vagando sin rumbo por un entramado asistencial complejo y espeso. Termina sintiéndose claramente maltratado por un sistema que no parece preparado para atender ni entender su enfermedad, que no pueden demostrar su existencia mediante pruebas y que, por supuesto, no tiene tiempo que perder en escucharle. El paciente busca con desesperación un diagnóstico, y que cuando lo obtiene siente que ha encontrado “su” lugar en el mundo, entre otros pacientes que ya han pasado por lo mismo. Con el

diagnóstico ha recibido también el argumento definitivo para instalarse en la pasividad y en la queja (Diéguez M, 2009). Cuando una persona experimenta esa nueva percepción como algo que no puede integrar en su experiencia previa inicia una serie de movimientos encaminados en primera instancia a obtener una explicación y una validación provisional del entorno inmediato que comportan la legitimación del sufrimiento y de las conductas asociadas. Cuando este proceso termina en una consulta médica es bastante posible que acabe adoptando el rol de enfermo-paciente. (Diéguez M, 2009).

La narrativa de dolor en estos pacientes es poderosa y termina por atrapar la subjetividad hasta convertirse en su identidad. El desajuste entre la vivencia subjetiva de dolor e incapacidad y la inexistencia de algo que pruebe la enfermedad genera una necesidad de mostrar constantemente el sufrimiento a través de la queja para que el entorno no olvide su sufrimiento. Algo así como “mostrar lo que no se puede demostrar” (Diéguez M, 2009). Esta conducta se mantiene generando un importante desgaste en las relaciones interpersonales y produce justo el efecto contrario al que pretende lograr, perpetuando el malestar y con ello la enfermedad. Mejorar es imposible si implica invalidar lo que uno ha sido hasta el momento (Diéguez M, 2009).

El paciente con fibromialgia cree firmemente que no puede trabajar, y espera que el médico le apoye esa idea a través de informes médicos. La cultura dominante exhorta a expresar los malestares cotidianos en un formato médico ("a elegir al médico como interlocutor") (Ramos J, 2004).

El rol de enfermo, confiere un estatus al individuo que conlleva una serie de derechos y de obligaciones. El derecho de estar eximido de tareas y obligaciones mientras dure la enfermedad y la obligación de aceptar los tratamientos y trabajar para mejorar. Enfermar es una nueva identidad narrativa que se va a construir de forma que aporte coherencia entre la experiencia subjetiva y el entorno próximo y social.. El contexto social actual parece priorizar posturas positivistas y empiristas y una búsqueda del bienestar a través de la eliminación del sufrimiento y la frustración, frente a la subjetividad y a la contemplación del conflicto y el dolor como parte necesaria e inevitable de la experiencia. Esta necesidad de evidencia también actúa en el médico como una presión hacia la necesidad de dar respuestas precisas, definiciones exactas del malestar y a proporcionar remedios rápidos y eficaces con

la menor implicación de quien los demanda (Diéguez M, 2009).

Como acertadamente explica Ramos, haciendo referencia a Michel de Montaigne, se sabe de muchos casos de personas que enfermaban al haber decidido fingirse enfermas lo que no resulta extraño, pues incluso la simulación parece una opción vital poco saludable aun cuando (o quizás por eso) sea ésta una de las características básicas de la posmodernidad. El autor entiende que tras la "elección" de la enfermedad como modo de vida siempre hay sufrimiento y vacío (Ramos J, 2004).

Rasgos como la inmadurez, la teatralidad, el victimismo, la intolerancia a la frustración y a la postergación de las gratificaciones, y el dolorismo quejoso que se refugia en la enfermedad, todos ellos presentes en el paciente con fibromialgia, recuerdan al funcionamiento histérico en sus formas más primitivas. Como escribe Ramos: “los esfuerzos denodados por hacerse escuchar en las consultas, el tremendo desgaste para conseguir una baja, el inagotable peregrinar de médico en médico, o de abogado en abogado, toda esa energía derrochada, ¿no podría canalizarse de otro modo, más útil y gratificante? ¿Por qué un paciente se empeña en convertirse en tal? ¿Por qué elegir la neurosis como modo de vida? ¿Se trata simplemente de obtener una pensión? ¿De abusar del (moribundo) estado de bienestar?” (Ramos J, 2004).

Los síntomas histéricos no sólo existen por algo, sino también para algo. El enfermo tiene un claro desinterés por sus síntomas y su posible curación. Si los síntomas desaparecen el paciente queda privado de su defensa psicógena y a merced de los sentimientos de culpa. Por eso la ganancia de la enfermedad en el presente es tan importante para el enfermo y se acaba convirtiendo en un obstáculo para su curación. El síntoma histérico tiene que ver con vivencias que al paciente le resultan desagradables comentar y que en realidad no *recuerda*. El paciente no sabe cual es la causa del síntoma o de su enfermedad, no ve el *nexo causal* entre el fenómeno ocasionador y el fenómeno patológico.

Nos adentramos, por tanto, en los beneficios o ganancias de la fibromialgia. Según Laplanche y Pontalis (Laplanche J, 1971) el beneficio de la enfermedad designa, de un modo general, toda satisfacción directa o indirecta que un sujeto obtiene de su enfermedad. El beneficio primario es el que entra en consideración en la motivación misma de una neurosis:

DISCUSIÓN. HISTERIA Y SOMATIZACIÓN

satisfacción hallada en el síntoma, huida en la enfermedad, modificación favorable de las relaciones con el ambiente. El beneficio secundario podría distinguirse del anterior por:

- su aparición con posterioridad, como ganancia suplementaria o utilización por el sujeto de una enfermedad ya constituida;
- su carácter extrínseco en relación con el determinismo inicial de la enfermedad y con el sentido de los síntomas;
- el hecho de que se trata de satisfacciones narcisistas o ligadas a la autoconservación más que de satisfacciones directamente libidinales.

En la fibromialgia, por un lado se consigue una estabilización (precaria) de los conflictos internos, de los traumas mal elaborados, de la inestabilidad afectiva, de sus conflictos relacionales. El “paciente” es un enfermo, no puede con sus dolores, es normal que se encuentre agotado y no continúe la vida de éxito que según él antes llevaba. Se justifica por fin que no mantenga relaciones con sus familiares, con sus amigos, que no realice las tareas domésticas ni laborales. El paciente siente únicamente rabia por padecer fibromialgia, en lo demás se encuentra sereno (aparentemente). Aparece la ganancia primaria en sí, por el hecho de enfermar.

En la fibromialgia también existen ganancias secundarias. Todo se permite y se explica por la fibromialgia. El trabajo le produce malestar, siente que es un abuso, y se aparta de su actividad cotidiana. No tiene relaciones sexuales, no existe la relación de pareja, pero eso también se justifica con la enfermedad.

En la fibromialgia encontraríamos, por lo tanto, una “pseudoestructura” creada a través del dolor y de la fatiga, que permite al paciente cierta estabilización entre sus rasgos psicológicos de personalidad (inestabilidad, impulsividad, neuroticismo...) y los conflictos relacionales que posee. Existe una intensa relación con los antecedentes traumáticos, y un aprendizaje alterado en las relaciones afectivas, muy parecido todo esto a lo que ocurre en los pacientes con Trastorno límite de la personalidad, con Bulimia Nerviosa, o con Trastorno de Estrés Postraumático.

DISCUSIÓN. HISTERIA Y SOMATIZACIÓN

Pero, nos encontramos con una importante diferencia entre estos cuadros psiquiátricos y la fibromialgia. En los pacientes con fibromialgia no aparece la impulsividad conductual, ni en los test psicológicos evaluados, ni a nivel clínico. Presentan impulsividad cognitiva y no planificada, medidos por la Escala de impulsividad de Barrat, pero no presentan la impulsividad motora, típica de los pacientes con Trastorno límite de la personalidad (Pastrana JI, 2004). ¿Por qué no existen conductas impulsivas en estos pacientes?. Podría decirse que los pacientes con fibromialgia se asemejan más a una **Histeria por somatización** que por desinhibición. Los pacientes con fibromialgia presentan una estructura más madura que los Trastornos de personalidad, y esa estructura la otorga la propia enfermedad, con sus síntomas (dolor y cansancio). El síntoma sería una solución al conflicto interno (inestabilidad afectiva e impulsividad). A través del síntoma el sujeto logra una mejoría parcial de su malestar.

La fibromialgia es un síndrome que debe estudiarse desde un modelo biopsicosocial, y podría haberse convertido, como dice Ramos García, en la histeria del capitalismo en el siglo XXI (Ramos J, 2004). Ramos nos recuerda lo que escribió Freud acerca de la neurosis: “la experiencia demuestra que cuando uno de tales individuos contrae una neurosis, no se deja ya sino difícilmente arrancar a ella, pues le presta grandes servicios en su lucha por la existencia y le procura una ventaja patológica secundaria demasiado importante” (Freud, S, 1968), pero según él, es desde la posibilidad de escuchar a la histeria que se hace (más) posible la comprensión de un conjunto de quejas somáticas que llevan al sujeto (con toda su subjetividad) a la incapacitación para una vida normal. Quejas y dolores que se inscriben en una narración biográfica, que se incluyen en un mundo relacional y que son inseparables de la vida psicológica del individuo. Y nos aclara, que es absurdo pensar que la histérica posmoderna vaya a adoptar los disfraces de nuestras abuelas cuando otros diagnósticos pueden resultar hoy mucho más favorecedores. La fibromialgia se ofrece como un destino especialmente apetecible por su enorme capacidad para proporcionar una identidad, por un poder estructurante. La cultura dominante actual exhorta a expresar los malestares cotidianos en un formato médico ("a elegir al médico como interlocutor") (Ramos J, 2004).

El individuo cree que debe buscar un buen médico o psicólogo que le diagnostique de indefensión y le defienda en el marco armonioso de una legislación laboral en cuya santidad deberá confiar (Rendueles O, 2004). Según Rendueles, El caso del Hombre de los

Lobos es el arquetipo del paciente profesional que como las fibromiálgicas de baja laboral, cobra por curarse y que obviamente jamás lo logra, ocasionando por añadidura la sospecha de fraude científico ante la subvención del paciente.

Para intentar acabar con este dilema económico-laboral-enfermedad Ramos García habla de «La psicoterapia de la histeria» (Freud S, 1985) que su objetivo era conseguir que la miseria histérica se llegase a convertir en infortunio corriente. Y quizás desde ahí, tal vez desde la legitimación del malestar cotidiano como un valor con el que pueda ser deseable convivir (antes que con la neurosis o con la enfermedad física), es posible que entonces pueda exigirse el abandono de diagnósticos como el de la fibromialgia (u otros) y no permitir que los «tender points» nos distraigan de los aspectos psicosociales esenciales subyacentes.

En cambio Rendueles propone otras soluciones, y a la pregunta ¿Cómo disminuir los beneficios secundarios con la enfermedad psíquica? concede dos respuestas opuestas. Una liberal en los que las técnicas freudianas parecen adecuadas excluyendo de la cura cualquier situación en la que se produzca ventaja: el terapeuta no proporcionará papeles, no hablará con la familia del paciente, cobrará siempre las sesiones y resistirá el deseo de proporcionar cualquier satisfacción real al paciente. La otra, marco de solución del dilema del beneficio, que disuelve de paso la epidemia de mobbing, consiste en la abolición de la relación trabajo-dinero (mediante un primer paso de salario universal) y su desarrollo mediante la oposición al consumo ostentoso de chismes inútiles o peligrosos (Rendueles O, 2004).

Quizá no haya otro asunto de más actualidad que la histeria, son múltiples y variados los documentos que tenemos acerca del tema. Pero a pesar de eso no hay manera de explicar la histeria que no sea describiéndola con detalle. No existe una teoría de la histeria. Lasègue dijo que nunca se formularía una definición. Ya no se puede definir la neurosis a partir de su origen uterino ni tampoco a partir de un origen genital. Y es difícil eliminar la connotación de “amor carnal” con la que se relaciona a la desgraciada víctima (VVAA, 2011). La falta de una definición breve y precisa no implican la imposibilidad de un estudio científico y riguroso. Debe quedar claro que la histeria es una neurosis, de la cual no se conoce la lesión, pero se sabe que el sistema nervioso no se encuentra en su estado normal. También sabemos que la histeria es resistente y rebelde, pero difiere de las demás neurosis en la variabilidad y

DISCUSIÓN. HISTERIA Y SOMATIZACIÓN

sucesión de las manifestaciones. Podría decirse que la histeria es una neurosis de todo el sistema nervioso, y puede “simular” todas las enfermedades del mismo. Es decir, es una enfermedad persistente en el fondo, pero cambiante y mal definida en cuanto a sus manifestaciones, y es la más de las veces sintomática de un estado general diatéxico. Las diátesis son estado constitutivos que se encuentran en una serie de generaciones de la misma familia, y en un cierto número de sujetos de la serie, y pueden manifestarse a través de la neurosis. La neurosis es la manifestación de la afección diatéctica. La histeria se da en ambos sexos, y a cualquier edad. Es hereditaria, sobre todo cuando se manifiesta desde la infancia, o en el hombre. Y la histeria no tiene ninguna constitución física específica, según Briquet (VVAA, 2011).

Un aspecto clave de este estudio, es la asociación entre trauma y fibromialgia. Y es interesante saber que los traumatismos tienen un importante papel en la etiología de la histeria. Lo sorprendente es la falta de relación entre la intensidad del traumatismo y el resultado neurótico producido. Pero si influye el traumatismo, sobre la localización del episodio histérico. (VVAA, 2011).

Wessely y su grupo han estudiado ampliamente los efectos del trauma a nivel psicológico, y en profundidad la Fatiga Crónica y la fibromialgia. Como dicen ellos, lamentablemente, la exposición al trauma es común en todo el mundo, y puede tener graves consecuencias psicológicas adversas. La aceptación del trastorno de estrés post-traumático ha dado lugar a la medicalización cada vez mayor del problema. Esta toma de conciencia ha contribuido a la aceptación popular de que el postraumático presenta secuelas psiquiátricas, lo que ha impulsado la investigación en la patogenia de la enfermedad, lo que lleva a una mejor gestión farmacológico y psicológico. La experiencia subjetiva del trauma y la subsiguiente expresión de los síntomas varían considerablemente en espacio y tiempo, y debe hacerse hincapié en que no todos los trastornos psicológicos o trastornos psiquiátricos después del trauma debe ser llamado post-traumático. Debe frenarse la medicalización, y centrarse en el afrontamiento adaptativo durante y después de los traumas. Lograr un equilibrio entre un enfoque heroico y la resistencia frente a la victimización y el cambio patológico es un tema crucial y constante. (Stein DJ, 2007).

DISCUSIÓN. HISTERIA Y SOMATIZACIÓN

Según explica Loayssa en su artículo “Fibromialgia e histeria” (Loayssa J, 2011), la existencia de un dolor “real” puede actuar de facilitador para la aparición de un conjunto de respuestas que contribuyen a su potenciación y mantenimiento. Además ese dolor “activaría” determinadas células y conexiones nerviosas que adquirirían una facilidad para activarse de nuevo ante estímulos que evocaran, aunque fuera indirectamente, el estímulo original. Esto podría, por ejemplo, explicar la fibromialgia postraumática. Todo este proceso de aprendizaje en el caso de la fibromialgia tendría como elemento importante una personalidad vulnerable y unas experiencias tempranas de maltrato, abandono o abuso.

Respecto a los síntomas, además del clásico ataque epiléptico, hay en todos órganos y sistemas, desde la sensación de bolo en el estómago, los trastornos vocales (gritos agudos, sonidos de animales, estornudos, bostezos), las palpitaciones, las dificultades en la micción por contracción del cuello vesical, a los temblores y movimientos de flexión extensión de los miembros. (VVAA, 2011).

El cuerpo se constituye en el lugar de encuentro de los tres universos: real, imaginario y simbólico. Cuando el encuentro entre lo real y lo imaginario tiene lugar sin participación suficiente de lo simbólico, estaríamos ante los trastornos de “somatización” ya que lo real se va a apoderar del cuerpo como objeto de “goce”. En la histeria si que hay un rechazo del cuerpo, que en general comparte la fibromialgia y las somatización, ya que se sitúan después de la aparición del “cuerpo”, del acceso a lo simbólico y a la división que esto supone. (Loayssa J, 2011).

A pesar de ser términos y conceptos que van muy unidos, se debe intentar diferenciar la histeria de la enfermedad psicosomática. La estructura psicosomática está organizada para negar lo pulsional. Su historia no es una historia de deseos, sino de goces. Ella es la enfermedad, no tiene los límites del lenguaje, sino del cuerpo. En la estructura histérica sí hay historia de deseos, pero deseos insatisfechos, elaborados somáticamente, para pasar como indiferente ante lo pulsional. (Valdominos V, 2011).

En la fibromialgia, lo que se convierte en dolor físico es algo que hubiera podido y debido llegar a ser dolor psíquico. La conducta de los histéricos no es tan diferente a la de los sanos. Todo depende de un factor cuantitativo. Los individuos sanos soportan en gran

medida la perduración en su conciencia de representaciones cargadas de afecto no derivado. También el histérico puede mantener sin derivar cierto montante de afecto; pero si este montante crece en ocasiones análogas a las que lo hicieron surgir, hasta superar la medida que el individuo es capaz de soportar, queda dado el impulso para la conversión. Freud postuló que la formación de síntomas histéricos se produce sobre la base de afectos asociados a representaciones recordadas o fantaseadas y reprimidas por el sujeto ¿por qué precisamente unos órganos o partes del cuerpo y no otros son los que se apropian la representación del dolor psíquico? Porque esos órganos son significantes para el sujeto. El dolor somático no fue creado por la histeria, sino simplemente utilizado, intensificado y conservado por ella, tomando como referencia las sensaciones enviadas a la vida anímica por un órgano erogenizado por repetición. (Valdominos V, 2011).

Los síntomas de la histeria han variado desde Charcot quien describiera el "gran ataque" histérico. Los fenómenos socio culturales han influido sobre esto. La neurosis histérica clásica tiene su equivalente en la psiquiatría actual en los trastornos somatoformes y los trastornos disociativos, formas diagnósticas del DSM- IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición). Los trastorno somatomorfos son síntomas físicos que sugieren una alteración, en los que no existe hallazgos orgánicos demostrables o mecanismos fisiológicos conocidos y en los que hay pruebas positivas o presunciones firmes de que los síntomas se encuentran ligados a factores o conflictos psicológicos. Los trastornos somatomorfos son: F45.0 Trastorno de somatización, F45.1 Trastorno somatomorfo indiferenciado, F44 Trastorno de conversión, F45.4 Trastorno por dolor, F45.2 Hipocondría, y F45.2 Trastorno dismórfico corporal.

A pesar de la subdivisión que actualmente se ha hecho de la histeria, aún es posible considerarla una sola entidad clínica tal como lo planteó Freud al delimitar la histeria clásica. Esto es posible tomando en cuenta que todos los cuadros descritos en el DSM-IV comparten ciertas características generales. Sugerir que la histeria pueda estar detrás de una enfermedad (o, al menos, de un diagnóstico) que aparece con sintomatología somática hace parecer que se deslegitima el sufrimiento del paciente, o incluso falta de piedad. Y eso ocurre sobre todo porque la histeria, como concepto teórico y clínico de enorme complejidad, cayó en desgracia ya hace décadas. Es patrimonio del lenguaje informal o de la calle y expulsado o arrinconado (Trastorno Histriónico de la Personalidad) en las modernas

nosologías atomistas perdiendo su valor estructurante, integrador. Además en las clasificaciones diagnósticas también se han olvidado lo importante de lo relacional y psicológico. (Ramos J, 2004)

Bridge y Goldberg (1985) han definido al paciente somatizador diferenciándolo del que denominan «psicologizador»— a partir de la presencia de cuatro características. Según ellos, un somatizador sería un individuo que: 1) realiza una presentación somática de su malestar; 2) realiza una atribución somática para sus síntomas, 3) se constata la existencia de un trastorno psiquiátrico; y 4) existe la expectativa de una respuesta positiva al tratamiento psiquiátrico (Bridge RN, 1985). Ante una situación estresante, los individuos pueden reaccionar de dos maneras. Unos son somatizadores y otros psicologizadores. Los primeros tienen grandes ventajas iniciales: son bien acogidos por los servicios sanitarios, sobre los segundos pesa el estigma, la discriminación y el rechazo. Sin embargo a largo plazo los primeros se han cronificado con mas frecuencia y los segundos han mejorado al tener que haber puesto en marcha recursos psicológicos propios para rehacerse (Bridge K, 1991). Los somatizadores se diferencian de los psicologizadores en que tienen menos depresión, menos insatisfacción social con menor dependencia familiar, mayor probabilidad de tener una actitud indiferente ante la enfermedad mental y por lo tanto menor propensión a consultar con un médico los síntomas psicológicos, y mayor probabilidad de haber recibido tratamiento médico antes de la presente enfermedad. Entre los somatizadores, nos encontraríamos a los pacientes con fibromialgia.

La cuestión clave que se plantea es si la fibromialgia puede ser la expresión contemporánea del rechazo del cuerpo de la histeria clásica, es decir, mantiene una naturaleza simbólica o estarían más cerca del fenómeno psicosomático, donde lo real de la somatización no admite interpretación simbólica. A diferencia de la “neoconversiones” el cuerpo de la histérica es un cuerpo que habla, un cuerpo que se transforma en escenario de un conflicto, en un teatro en el que el síntoma se muestra como metáfora. Cuando se habla de la posible relación entre la fibromialgia y la histeria podemos recordar que el propio Freud describe el caso de una paciente: **Elizabeth VonR**, cuya sintomatología recuerda a la fibromialgia. Se trataba de una mujer de 24 años, que llevaba dos años con un dolor incierto. Recientemente había sufrido distintas adversidades familiares. Freud escribió: “ella se quejaba de grandes dolores al caminar, y de una fatiga

que le sobrevinía muy rápido al hacerlo y al estar de pie; al poco rato buscaba una postura de reposo en que los dolores eran menores, pero en modo alguno estaban ausentes. El dolor era de naturaleza imprecisa; uno podía sacar tal vez en limpio: era una fatiga dolorosa...era llamativo cuán imprecisas sonaban todas las indicaciones de la enferma, de gran inteligencia sin embargo, acerca de los caracteres de sus dolores” (Freud S, 1973). Durante las primeras entrevistas Freud fue tratando de localizar y establecer las conexiones entre su historia del dolor y la historia de la vida de Isabel de R. Para Freud “los distintos síntomas histéricos desaparecían de inmediato y definitivamente, en cuanto se conseguía despertar con toda claridad el recuerdo del proceso provocador, y con él el afecto concomitante. Y describía el paciente con el mayor detalle posible dicho proceso, dando expresión verbal al afecto...”Sin negar la necesidad de análisis en profundidad de muchos de estos pacientes, la tarea esencial es abrir camino a la expresión emocional y al sufrimiento psíquico de forma que el refugio en el cuerpo no sea la única salida. (Loayssa J, 2011).

9. Limitaciones del estudio

Respecto a las limitaciones del estudio, el tamaño de la muestra siempre es un aspecto importante en investigación científica. En la investigación clínica es deseable la existencia de grupos grandes que permitan dotar de gran fuerza estadística a las investigaciones. La importancia del tamaño de la muestra aumenta cuando se quieren hacer comparaciones dentro de una misma categoría, como podría ser comparación entre franjas de edad, síntomas físicos principales, o cualquier otra variable.

La realización de la prueba de dexametasona 0,25 mg es costosa en recursos y en tiempo. El primer paso que dificulta la prueba biológica es la retirada de medicación. Los pacientes deben estar una semana sin tomar medicación ansiolítica, y tres semanas sin tomar otro tipo de medicamentos. Hasta 5 semanas es necesario que estén limpios en el caso de la fluoxetina. Este punto del protocolo ha sido el más difícil por varios motivos. La sintomatología de los pacientes hace que requieran en muchas ocasiones combinaciones de dos o más analgésicos. Además muchos de ellos tienen prescritos medicación ansiolítica, hipnótica o antidepresiva. Los pacientes precisan de esta medicación a diario para mitigar sus dolencias, por lo que la retirada previa a la prueba ha supuesto importantes dificultades para la realización del estudio.

El segundo paso costoso, a nivel de recursos económicos y de tiempo es la administración de dexametasona. Los participantes fueron ingresados en la unidad de investigación de Psicoendocrinología a las 07.30 h el día 1º y un catéter intravenoso se insertaba a las 08.00 h. Sólo después de 30 minutos, se extraía una muestra de sangre para la medición de cortisol en plasma con el objeto de evitar la contaminación por el estrés del pinchazo. A continuación se extraen muestras seriadas de cortisol cada 30 minutos durante 90 minutos, estableciéndose como concentración plasmática el valor medio de las determinaciones obtenidas. A las 23.00 h del mismo día, se les administró una cápsula oral con 0,25 mg de dexametasona. El día 2º a las 08.00 h, se tomaron de nuevo muestras de sangre con el mismo procedimiento del día anterior fueron tomadas de nuevo para la medición de cortisol. Los participantes fueron evaluados bajo condiciones estrictamente controladas, incluyendo el ayuno de 8 horas, y el sueño de aproximadamente también de 8

DISCUSIÓN. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

horas. El procedimiento conlleva que el individuo abandone sus tareas cotidianas incluyendo las laborales, durante dos días.

Tras la prueba biológica, se realizaron los distintos test psicológicos, que pueden conllevar hasta dos horas por cada paciente. Por todo ello, se estudió una muestra que se consideró suficiente para los objetivos del estudio, con la que las diferencias obtenidas en las mediciones biológicas y psicológicas eran claramente insignificativas o bien no mostraba ni siquiera tendencias aproximativas.

Puede considerarse otra limitación la presencia de las alteraciones descritas en este trabajo en un momento de la vida de los pacientes. Con un diseño transversal, es imposible demostrar la direccionalidad o inferir la causalidad. La metodología ideal implicaría el seguimiento de una cohorte de pacientes durante un período de años. Sería conveniente evaluar la estabilidad a lo largo del tiempo de las pruebas biológicas. Son necesarias nuevas investigaciones, de manera que puedan asentarse los conocimientos realizados.

A nivel metodológico se encuentra una limitación en relación a la falta conocimiento de ciertas variables sociodemográficas del grupo control (nivel académico, estado civil, antecedentes médicos...). Las variables sociodemográficas analizadas en el grupo de los pacientes con fibromialgia han sido comparadas con variables sociodemográficas de publicaciones previas realizadas con pacientes con fibromialgia, como se ha comentado en el primer capítulo de esta discusión.

Una limitación más del estudio sería la falta de escalas de valoración de sintomatología depresiva en el grupo control, obteniendo únicamente la información de manera verbal por parte de los sujetos y no pudiendo confirmar la ausencia de trastornos afectivos mediante escalas, aunque sí se confirmó a nivel de entrevista clínica.

10. Aplicabilidad y repercusiones

Incapacidades laborales

La repercusión de la fibromialgia a nivel laboral es muy importante, por la elevada prevalencia en las décadas de edad productiva. A pesar de ello, la situación laboral de los pacientes con fibromialgia varía de unos países a otros, dependiendo si se considera o no una enfermedad incapacitante. En países como EEUU, Canadá, Noruega, Suecia y Brasil existe un alto porcentaje de pensionistas por este motivo, pero en otros países como Israel o Australia la incapacidad laboral por este motivo apenas se plantea (Cathey MA, 1990), (Bengtsson A, 1986), (McCain GA, 1989). Se calcula que el coste anual es de **10.911 dólares** en EEUU, siendo parecido al gasto requerido por los pacientes con Artritis reumatoide (10.716 dólares). El absentismo en el trabajo fue de 16,8 días frente a los 6,4 días de los sujetos sin fibromialgia. (Smith HS, 2011).

En España no se disponen de datos generales. Más de la mitad de las personas en incapacidad laboral lo están por un problema musculoesquelético (Estudio EPISER, 2002) que, además, motiva alrededor del 20% de las propuestas de incapacidad permanente y el 17,4% de todos los procesos de incapacidad laboral temporal. En este último caso las bajas son prolongadas, superando en un 24% a la duración media de las bajas causadas por el conjunto de enfermedades no musculoesqueléticas (Blanco M, 2000). La lumbalgia y la fibromialgia son las dos patologías musculoesqueléticas más frecuentes en sujetos en incapacidad laboral por enfermedad reumática (Estudio EPISER, 2002). Los reumatismos de partes blandas, entre los que se incluye la fibromialgia, son la segunda causa de incapacidad temporal dentro de este grupo de enfermedades, por delante de la artrosis periférica.

Un estudio realizado en España, concluyó que hasta un 6,7% de los pacientes con fibromialgia seguidos en una consulta de reumatología eran pensionistas, y que hasta un 78,5 % de los pacientes con trabajo remunerado había estado en algún momento de baja por este mismo motivo (Albornoz J, 1997). Otro estudio más actual, estima que el 56,8% de los pacientes con fibromialgia se encuentran en activo, pero de ellos, el 67,8% en algún momento ha precisado incapacidad laboral. La media de duración de la incapacidad laboral es de 44 +/-69 días al año. Y las incapacidades laborales temporales

se correlacionaban con trabajos sedentarios, presencia de otros trastornos, manifestaciones clínicas, autopercepción de la salud, y la utilización de recursos sanitarios (Rivera J, 2011).

Existen además otros factores que acompañan a la fibromialgia que pueden dificultar la actividad laboral de los pacientes como la presencia de otros trastornos crónicos, intervenciones quirúrgicas frecuentes, efectos adversos de la medicación, etc. (Wolfe F, 1997), (Estudio EPISER, 2002). Por lo tanto, en España las enfermedades musculoesqueléticas son una causa importante de incapacidad laboral. Un alto porcentaje de pacientes con fibromialgia, está en esta situación. Se desconoce el porcentaje exacto de pacientes con fibromialgia que llegan a una situación de incapacidad laboral permanente. Hay que tener en cuenta que este porcentaje podría ser más importante, si le sumamos una proporción importante de enfermos con fibromialgia que son desempleados y amas de casa

En el estudio ‘Costes económicos asociados al diagnóstico de fibromialgia en España’, presentado en el Congreso de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas en el año 2009, Rivera presentó los resultados económicos realizados en 301 pacientes con FM en España. El coste por año fue de **9.982 euros**, de los cuales, 3.245 euros correspondían a los gastos sanitarios, y el resto, 6.736 euros eran gastos indirectos (consecuencias respecto al trabajo). Supone un alto coste, teniendo en cuenta que en España habría 1.100.000 pacientes con FM. El gasto total se encuentra al mismo nivel que la Enfermedad de Alzheimer o que el Dolor lumbar crónico.

La fibromialgia no cumple las condiciones necesarias para que se conceda una incapacidad permanente (reducciones anatómicas o funcionales graves susceptibles de determinación objetiva y previsiblemente definitivas que disminuyan o anulen su capacidad laboral). Para que la situación sea de invalidez permanente las reducciones han de ser objetivables y que se puedan constatar de forma ineludible, que sean incurables o irreversibles, y que sean graves desde la perspectiva de su incidencia laboral (Art 134.1 del Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social, aprobado por RD Legislativo, 1/1994).

Además el mantenimiento de una actividad laboral compatible con la evolución de la fibromialgia es de gran ayuda para el paciente en el curso del proceso. Sería necesario, una estrecha coordinación entre los servicios asistenciales, los servicios de salud laboral, y los servicios de recursos humanos, para conseguir la máxima integración de los pacientes en su actividad laboral. Se podría evitar así un prematuro e

inadecuado cese en la actividad laboral, que, lejos de facilitar la evolución de la fibromialgia, empeore su pronóstico, cuando un ajuste y adecuación a su debido tiempo de la actividad puede contribuir decisivamente a una mejoría en el pronóstico.

Ciertas tareas físicas muy pesadas deberían evitarse. Y la flexibilidad en el trabajo es necesaria, con reemplazo en ciertas tareas, tiempos de descanso, pausas breves, etc. Esto contribuiría a reducir significativamente el número de pacientes con fibromialgia que abandonan su trabajo. (Grodman I, 2011). La capacidad de un individuo para trabajar, depende de factores como las estrategias de afrontamiento, el ambiente en el trabajo, y ciertas actitudes y valores. En los pacientes con fibromialgia se ha comprobado que el descanso y la relajación serían las principales estrategias para recuperarse de una jornada laboral (Mannerkorpi K, 2012).

En el caso de que sea preciso una incapacidad temporal en un paciente con fibromialgia, se recomienda que la duración de la misma sea lo más corta posible, ya que se benefician claramente del mantenimiento de la actividad laboral, influyendo positivamente en su evolución. Se aconseja dar baja sólo en reagudizaciones severas y de forma autolimitada (de antemano) en el tiempo (Salido M, 2007). El Manual de Tiempos Estándar publicado recientemente por el INSS establece una duración promedio de Incapacidad Temporal de la fibromialgia de 14 días. (INSS, 2009). Se recomienda que la incapacidad temporal no sea larga para evitar efectos adversos como ser más consciente del dolor que produce la inactividad, aislamiento, pérdida de actividad con pérdida de autoestima, etc. Entre los pacientes con fibromialgia existe un alto grado de insatisfacción laboral que habría que tener en cuenta.

En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico de fibromialgia no constituirá una causa de incapacidad permanente, y de existir, será generalmente derivada de la patología acompañante (especialmente osteoarticular y psiquiátrica severas). La Fibromialgia en sí misma y como cuadro sindrómico no comporta una incapacidad permanente. El paciente recibe la información de que es una patología crónica, y por lo tanto, cree, merecedora de una incapacidad permanente. En escaso porcentaje, por desgracia, el paciente es consciente de la benignidad de la enfermedad y que pese a las dificultades y altibajos se debe seguir el tratamiento aconsejado e intentar realizar una vida normal y activa.

A nivel jurídico, llama la atención la inclinación de los magistrados hacia la calificación del grado de la incapacidad permanente como incapacidad permanente total y no absoluta. Podría deberse a que los especialistas consideramos que los síntomas son

múltiples molestias comunes a la población general; la subjetividad del dolor, que puede fingirse, inclusive más si con ello se busca una invalidez; no conocemos con exactitud ni sus causas ni sus mecanismos de acción; no existen alteraciones bioquímicas, ni serológicas, específicas, etc. (Piqueras E, 2008).

Los tratamientos no suelen influir en la duración de la discapacidad, pero se ha encontrado una relación estadística entre la ausencia de respuesta a ISRS y la situación de incapacidad temporal en estos pacientes con fibromialgia, lo que indica que la respuesta a la terapia con ISRS favorece de alguna forma la capacidad del paciente para desarrollar su trabajo. Sin embargo, este dato no es concluyente, ya que la respuesta a antidepresivos no ha sido evaluada mediante ningún test validado, sino mediante la opinión de un experto (Salido M, 2007). Se ha podido constatar que los pacientes con peores resultados del FIQ y mayor número de enfermedades concomitantes o síntomas precipitantes tienen peor evolución y más tendencia a precisar bajas laborales, lo que conlleva un incremento general del coste. La percepción de discapacidad grave conlleva que un alto porcentaje de pacientes pidan una pensión compensatoria por discapacidad, y los tribunales fallan positivamente en más del 16%, comparado con el 2,2% de la población general y el 28,9% de los pacientes con Artritis reumatoide. En otros países es una de las causas más frecuentes de discapacidad y fluctúa entre el 9 y el 15%. (Salido M, 2007).

El propio proceso de la evaluación de la discapacidad y los litigios por obtener o mejorar la compensación económica pueden actuar como factores agravantes del proceso. (Rivera J, 2006).

Estrategias de atención sanitaria

Diversos autores aseguran que el gasto sanitario derivado de este síndrome, se podrían reducir, eliminando las terapias ineficaces (y potenciando el ejercicio físico y la terapia cognitivo-conductual), y disminuyendo el número de visitas al especialista, siendo atendidos desde atención primaria (Rivera J, 2009).

Se recomienda derivar al especialista cuando existan dudas diagnósticas por parte del MAP, alteraciones analíticas indicativas de enfermedad inflamatoria, falta de control por el MAP con progresión de los síntomas, o se requiera una coordinación del tratamiento multidisciplinario. (Rivera J, 2006).

APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES

En cuanto a las especialidades que se hacen cargo de esta enfermedad, los resultados orientan que son en la misma proporción Reumatología y Psiquiatría (ambos muy cercanos al 71%) y en menor proporción Traumatología (20%). Una vez realizado el correcto diagnóstico inicial, el médico que mejor puede tratar a estos enfermos es el más cercano al paciente (el Médico de Atención Primaria) y recurrir a un equipo multidisciplinar (Reumatólogo, Psicólogo, Psiquiatra, Neurólogo, Traumatólogo, Rehabilitador e incluso Internistas) en casos de sintomatología refractaria o complicaciones. (Piqueras E, 2008).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Existe **hipocortisolismo basal** en los pacientes con fibromialgia., característica en la que se asemejan a los pacientes con inestabilidad emocional e impulsividad conductual, como son el Trastornos límite de personalidad, el Trastorno de estrés postraumático, y la Bulimia Nerviosa.
2. En los pacientes con fibromialgia **no existe un patrón hipersupresor de cortisol** tras el test con dexametasona 0,25 mg, lo que les diferencia de los trastornos con conductas impulsivas como el Trastornos límite de personalidad, el Trastorno de estrés postraumático, y la Bulimia Nerviosa
3. El **perfil de personalidad** de la fibromialgia se caracteriza por el neuroticismo, la inestabilidad emocional y la impulsividad no motora. Este perfil es similar al presente en patologías como el Trastornos límite de personalidad, el Trastorno de estrés postraumático, y la Bulimia Nerviosa, pero no da lugar a conductas impulsivas sintomáticas como en estos trastornos.
4. Los sujetos con fibromialgia presentan una prevalencia significativa mayor de **acontecimientos traumáticos** que los sujetos controles y que la población general.
5. El **hipocortisolismo basal se asocia significativamente a la presencia de antecedentes traumáticos y al mismo patrón de personalidad asociado a la fibromialgia**, es decir, el neuroticismo, la impulsividad y la inestabilidad emocional.
6. Los sujetos con fibromialgia que presentan **hipersupresión tras la prueba con dexametasona 0,25 mg, presentan una acentuación del patrón inestable-neurótico de personalidad.**

CONCLUSIONES

7. En la fibromialgia **el patrón biológico de hipocortisolismo sin hipersupresión** de cortisol tras la administración de 0,25 mg de dexametasona, podría corresponderse **con el patrón psicológico de inestabilidad emocional sin conductas impulsivas**. La falta de hipersupresión podría relacionarse con la falta de impulsividad en la clínica.
8. La respuesta alterada al estrés en los pacientes con fibromialgia se explica por las características propias de la personalidad
9. La sintomatología somatizadora de la fibromialgia se explica por las características psicobiológicas, parecidas pero diferentes a otros trastornos con hipocortisolismo como el Trastorno límite de la personalidad o la Bulimia nerviosa.
10. La sintomatología somatizadora de la fibromialgia refleja una estructura de personalidad más desarrollada que la de otros trastornos con inestabilidad emocional y sintomatología impulsiva.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007 May 15 ; 146 (10):726-34.
2. Ablin J, Buskila D, Clauw DJ. Biomarkers in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2009; 13 : 343-9.
3. Ablin JN, Cohen H, Eisinger M, Buskila D. Holocaust survivors: the pain behind the agony. Increased prevalence of fibromyalgia among Holocaust survivors. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Nov-Dec; 28 (6 Suppl 63): S51-6.
4. Adak B, Tekeoglu I, Ediz L, Budancamanak M, Yazgan T, Karahocagil K, et al. Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:157-9.
5. Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996; 68: 363-8
6. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord.* 2011 Feb;128(3):262-6.
7. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, Spiegel DA, Masi AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnosis. *Am J Psychiatry.* 1991 Dec; 148(12):1721-6.
8. Ahmadvand A, Sepehrmanesh Z, Ghoreishi FS, Afshinmajd S. Prevalence of psychiatric disorders in the general population of Kashan, Iran. *Arch Iran Med.* 2012 Apr;15(4):205-9.

BIBLIOGRAFÍA

9. Al-Allaf A, Dumbar L, Hallum S. A case- control study examining the role of physical trauma in the onset of FM syndrome. *Rheumatology* 2002; 41: 450-453.
10. Al-Nimer MS, Sakeni RA, Al-Sheikhli AK. Fibromyalgia, co-morbid psychiatric disorder and gender. A study based on General Health Questionnaire (CHQ-12) and (CHQ-30). *Neurosciences (Riyadh)*. 2010 Oct;15(4):289-91.
11. Albornoz J, Povedano J, Quijada J, De la Iglesia JL, Fernández A, Pérez-Vílchez D, et al. Características clínicas y sociolaborales de la fibromialgia en España: descripción de 193 pacientes. *Rev Esp Reumatol* 1997; 24: 38-44.
12. Alegre de Miquel J, García Campayo M, Tomás Flórez JM, Gómez Arguelles E, Blanco Tarrio E, Gobbo Montoya M, Pérez Martín A, Martínez Salio A, Vidal Fuentes J, Altarriba Alberch E, Gómez de la Cámara A. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la FM. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2):108-120.
13. Alonso-Ruiz A, Pereda-Testa CA, Uson-Jaeger J, Sánchez-Magro I, Neira-Álvarez M, Carmona-Ortells L. Fundamentos y evidencias de los antidepresivos y anticonvulsionantes en el dolor reumático. I Simposio de Dolor en Reumatología. *Reumatol Clin*. 2006; 2 Supl 1: 18-22.
14. Alvarez E. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J Affect Disord*, 1997; 42(2-3): 179-86.
15. Álvarez MO. Fisiopatología y terapéutica de la fibromialgia. *OFFARM* 2003, enero, vol 22, num 1, 86-96.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4a. ed.). Washington, DC, EE. UU, 1994.

BIBLIOGRAFÍA

17. **Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia –a randomized, double-blind, placebo –controlled study. Eur J Pain 2000; 4(1): 27-35.**
18. **Ansseau, M. Use of saliva cortisol in the dexamethasone suppression test. Psychiatry Res, 1984: 13(3): 203-11.**
19. **Arborelius L. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol, 1999: 160(1): 1-12.**
20. **Arnold L. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Fibromyalgia. Psychiatr Clin North Am .2010; 33(2): 375-408**
21. **Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of Fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2011 May; 86(5): 457-464.**
22. **Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004 Mar;50(3):944-52.**
23. **Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2006 Aug;67(8):1219-25**
24. **Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. Psychosomatics. 2000 Mar-Apr;41(2):104-13.**
25. **Arreola Ornelas H, Rosado Buzzo A, García L, Dorantes Aguilar J, Contreras Hernández I, Mould Quevedo JF Cost-effectiveness analysis of pharmacologic treatment of fibromyalgia in Mexico. Reumatol Clin. 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]**

BIBLIOGRAFÍA

26. **Asnis GM. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. Am J Psychiatry, 1995; 152(1): 31-6.**
27. **Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales. España. Ediciones Masson; 1994.**
28. **Aston-Jones G, Bloom F. Norepinephrin containing neurons in behaving rats exhibit pronounces responses to non-noxious enviromental stimuli. J. Neurosci. 1981; 8: 887-900.**
29. **Ataoglu S, Ozcetin A, Yildiz O, Ataoglu A. Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without depression. Swiss Med Wkly. 2003 Apr 19;133(15-16):241-4.**
30. **Auvinet B, Chaleil D, Cabane J, Dumolard A, Hatron P, Juvin R, Lanteri-Minet M, Mainguy Y, Negre-Pages L, Pillard F, Riviere D, Maugars YM. The interest of gait markers in the indentification of subgroups among fibromyalgia patients. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Nov 11;12(1):258. [Epub ahead of print]**
31. **Ayuso-Gutierrez JL, Cabranes, JA. Pituitary-adrenal disinhibition and suicide attempts in depressed patients. Biol Psychiatry, 1987; 22(11): 1409-12.**
32. **Ayuso-Gutierrez JL. The dexamethasone suppression test in delusional depression. Further findings. J Affect Disord , 1985; 8(2): 147-51.**
33. **Ballenger J; Post R; Jimerson D; Lak C; Murphy D, Zuckerman M, Cronin C. Biochemical correlates of personality in normals. Personality Individual Differences. 1983; 4: 615-625.**
34. **Banki CM, Arato M. Amine metabolites and neuroendocrine responses related to depression and suicide. J Affect Disord, 1983; 5(3): 223-32.**

BIBLIOGRAFÍA

35. Banki CM, Arato M. Biochemical markers in suicidal patients. Investigations with cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *J Affect Disord*, 1984; 6(3-4): 341-50.
36. Barnow S, Herpertz SC, Spitzer C, Stopsack M, Preuss UW, Grabe HJ, Kessler C, Freyberger HJ. Temperament and character in patients with borderline personality disorder taking gender and comorbidity into account. *Psychopathology*. 2007;40(6):369-78. Epub 2007 Jul 25.
37. Barsky AJ, Borus J. Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 1999; 130, 910–921.
38. Barton, C. The low dose dexamethasone suppression test: effect of time of administration and dose. *J Endocrinol Invest*, 2002; 25(4): RC10-2.
39. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.
40. Beck-Friis, J. Suicidal behavior and the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry*, 1981; 138(7): 993-5.
41. Bekei M. *Lecturas de lo psicosomático*. Ed Lugar Buenos Aires, 1991.
42. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19(1): 27-33.
43. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kågedal B, Lennmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scandinavian Journal of Rheumatol*. 1986; 15:340-347.
44. Bennett R, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC BMC Musculoskelet*

BIBLIOGRAFÍA

Disord. 2007; 8: 27. Published online 2007 March 9. doi: 10.1186/1471-2474-8-27.

- 45. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S154-62.**
- 46. Bernstein, DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. Am J Psychiatry, 1994; 151(8): 1132-6.**
- 47. Besteiro J, Álvarez M, Lemos S, Muñiz J, Costas C, Weruaga A. Dimensiones de personalidad, sentido de coherencia y salud percibida en pacientes con un síndrome fibromiálgico. International Journal Of Clinical And Health Psychology. 2008 May;8(2):411-427.**
- 48. Bienvenu OJ, Hettema JM, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. Low extraversion and high neuroticism as indices of genetic and environmental risk for social phobia, agoraphobia, and animal phobia. Am J Psychiatry. 2007 Nov;164(11):1714-21.**
- 49. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression Arthritis Rheum. 2008 Jul 15;59(7):961-7.**
- 50. Birketvedt GS, Drivenes E, Agledahl I, Sundsfjord J, Olstad R, Florholmen JR. Bulimia nervosa—a primary defect in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? Appetite 2006;46:164–7.**
- 51. Blanco M, Candelas G, Molina M, Bañares A, Jover JA. Características de la incapacidad temporal de origen musculoesquelético en la Comunidad Autónoma de Madrid durante un año. Rev Esp Reumatol 2000; 27: 48-53.**

BIBLIOGRAFÍA

52. **Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 1997;15:239-246.**
53. **Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. Am J Med. 2009. Dec;122(12 suppl):S22-30.**
54. **Brambilla, FC. Neuroendocrine investigation in children and adolescents with dysthymic disorders: the DST, TRH and clonidine tests. J Affect Disord, 1979: 17(3): 279-84.**
55. **Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 1113-7.**
56. **Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. Arch Gen Psychiatry 1991;48:216-22.**
57. **Breslau N, Kessler R, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. Arch Gen Psychiatry 1998;55:626-32.**
58. **Bridge RN, Golberg DP. Somatic presentation of DSM-III psychiatric disorders in primary care. Journal of Psychosomatic Research, 1985, 29, 563-569.**
59. **Bridges K, Goldberg D, Evans B, Sharpe T. Determinants of somatization in primary care. Psychol Med. 1991 May;21(2):473-83.**
60. **Brown, WA. The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms, and response to treatment. Am J Psychiatry, 1979: 136(4B): 543-7.**

BIBLIOGRAFÍA

61. **Browning M, Fletcher P, Sharpe M. Can neuroimaging help us to understand and classify somatoform disorders? A systematic and critical review. Psychosom Med. 2011 Feb-Mar; 73(2): 173-84.**
62. **Bruusgaard D, Rytter A, Bjerkedal T. Fibromyalgia a new cause for disability pension. Scand J Soc Med 1993; 2: 116-9.**
63. **Burke HM, Fernald LC, Gertler PJ, Adler NE. Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. Psychosom Med. 2005 Mar-Apr;67(2):211-6.**
64. **Burloux G. Le corps et sa douleur. Ed Dunod, París, 2004.**
65. **Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Shneider E, Flusser D, Sukenik S. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. Rheumatol Int 2001; 20(3): 105-8.**
66. **Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum. 1996;26:605–611. doi: 10.1016/S0049-0172(96)80011-4.**
67. **Buskila D, Neumann L, Hershman E, Gedalia A, Press J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children – an outcome study. J Rheumatol 1995;22:525-8.**
68. **Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. Arthritis Rheum. 1997;40:446-52.**
69. **Buskila D. Cohen H. Neuman L. Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. Molecular Psychiatry. Vol. 9(8), 2004**

BIBLIOGRAFÍA

70. **Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2009; 11(5):242.**
71. **Buskila D. Hepatitis C-associated rheumatic disorders. Rheum Dis Clin North Am. 2009 Feb;35(1):111-23. Review.**
72. **Buss AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. Journal of Consulting and Clinical Psychology. 1957;21:343–349.**
73. **Caballero, L. Aspectos psiquiátricos de los síndromes somáticos funcionales (SSF). I Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero - 15 de Marzo 2000.Disponible: http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa49/conferencias/49_ci_d.htm**
74. **Cagigas A. La histeria de Charcot. Ediciones del Lunar, Jaén, 2003.**
75. **Calabozo M, Llamazares AI, Muñoz MT y Alonso-Ruiz A. Síndrome de FM (Fibrositis): Tan Frecuente como Desconocido. Medicina Clínica, 1990; 94 (5): 173-175.**
76. **Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, Kirnap M, Sofuoglu S, Durak AC, Tutus A, Kelestimur F. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. J Endocrinol Invest 2004;27:42–6.**
77. **Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, McKinzie S, Burton D, Baxter K, Ryks M, Zinsmeister AR. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295:G219–225**
78. **Campos RP, Vázquez MI. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. Clin Rheumatol. 2012 Feb;31(2):347-55. Epub 2011 Oct 7.**

BIBLIOGRAFÍA

79. Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Pastrana JI, Molina R, Brotons L, Horcajadas C. Enhanced suppression of cortisol after dexamethasone in borderline personality disorder. A pilot study. *Actas Esp Psiquiatr.* 2003 May-Jun;31(3):138-41
80. Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Pastrana JI, Molina R, Brotons L, López-Ibor MI, López-Ibor JJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis response in borderline personality disorder without post-traumatic features *The British Journal of Psychiatry* 2007, Apr; 190: 357-358.
81. Carrasco JL, Pastrana JI. Efectos psicopatológicos de los fármacos no psiquiátricos” en Lozano M: “Utilización de los psicofármacos en psiquiatría de enlace. Masson, Barcelona 2002.
82. Carrasco JL. Personalidad e impulsividad: un estudio de la actividad monoaminooxidasa plaquetaria. 1992. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina.
83. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry.* 1981 Jan;38(1):15-22.
84. Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J.* 1968 Aug 3;3(5613):285-7.
85. Carroll BJ. Dexamethasone suppression test for depression. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1984;39:179-88.
86. Carroll, G, Curtis C, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry,* 1976: 33(9): 1039-44.

BIBLIOGRAFÍA

87. **Carvalho-Fernando S, Beblo T, Schlosser N, Terfehr K, Otte C, Löwe B, Wolf OT, Spitzer C, Driessen M, Wingenfeld K. Associations of childhood trauma with hypothalamic-pituitary-adrenal function in borderline personality disorder and major depression. Psychoneuroendocrinology. 2012 Mar 21..**
88. **Cathey MA, Wolfe F, Roberts FK. Demographic work disability, service utilization, and treatment characteristics of 620 fibromyalgia patients in rheumatologic practice. Arthritis and Rheumatism, 1990 (suppl; abstr). 33(S10),**
89. **Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2000;13:51–61.**
90. **Celiker R, Borman P, Oktem F, Gokce-Kutsal Y, Basgoze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. Clin Rheumatol 1997; 16: 179-84**
91. **Cervera S, Lahortiga F, Martínez-González MA, Gual P, de Irala-Estévez J, Alonso Y. Neuroticism and low self-esteem as risk factors for incident eating disorders in a prospective cohort study. Int J Eat Disord. 2003 Apr;33(3):271-80.**
92. **Cesková E, Kaspárek T, Zourková A, Prikryl R. Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. Neuro Endocrinol Lett. 2006 Aug;27(4):433-7.**
93. **Ceulemans DL, Westenberg HG. The effect of stress on the dexamethasone suppression test. Psychiatry Res, 1985; 14(3): 189-95.**
94. **Chamizo-Carmona E. ¿Existe asociación entre la fibromialgia, el aumento de la comorbilidad por enfermedad neoplásica, cardiovascular e infecciones, y el de la mortalidad?. Reumatología Clínica, 2005; Volume 1, Issue 4, Pages 200-210.**

BIBLIOGRAFÍA

95. Charles ST, Gatz M, Kato K, Pedersen NL. Physical health 25 years later: the predictive ability of neuroticism. *Health Psychology*. 2008;27(3):369–378.
96. Charmandari E, Merke DP, Negro PJ, Keil MF, Martinez PE, Haim A, Gold PW, Chrousos GP. Endocrinologic and psychologic evaluation of 21-hydroxylase deficiency carriers and matched normal subjects: evidence for physical and/or psychologic vulnerability to stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2228-36.
97. Chervin RD, Teodorescu M, Kushwaha R, Deline AM, Brucksch CB, Ribbens-Grimm C, et al. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009; 36: 2009-16.
98. Chinchilla Moreno A. Guía teórico-práctica de los trastornos de conducta alimentaria: anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Barcelona: Masson SA; 1995.
99. Chong YY, Beng-Yeong Ng. Clinical Aspects and Management fo Fibromyalgia Syndrome. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Nov;38(11):967-73
100. Christodoulou C, Deluca J, Johnson SK, Lange G, Gaudino EA, Natelson BH. Examination of Cloninger's basic dimensions of personality in fatiguing illness: chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1999 Dec;47(6):597-607.
101. Chrousos GP. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama* , 1992; 267(9): 1244-52.
102. Ciccone D, Elliot D, Chandler H, Sangeentha N, Raphael Karen. Sexual and Physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*; 2005; 21:378-384.

BIBLIOGRAFÍA

103. Citera G, Arias MA, Maldonado –Cocco JA, Larazo MA et al. The effects of melatonina in patients with fibromyalgia: a pilot study. Clin Rheumatol 2000; 19 (1): 9-13.
104. Cloninger C. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. Arch Gen Psychiatry. 1987; 44: 573-88.
105. Cloninger C. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. Psychiatry Dev. 1986; 3: 167-226.
106. Cloninger CR, Svrakic DM. A psychobiological model of temperament and character. Archives of General Psychiatry 1993;50: 975-990.
107. Cloninger CR, Zohar AH, Hirschmann S, Dahan D. The psychological costs and benefits of being highly persistent: personality profiles distinguish mood disorders from anxiety disorders. J Affect Disord. 2012 Feb;136(3):758-66. Epub 2011 Oct 28.
108. Cloninger CR. The link between hysteria and sociopathy. En: Akiskal. H et Weeck. W: Psychiatric diagnosis. Spectrum, New York, 1978.
109. Cloninger, C; Bohman, M; Sigvardsson, S. Inheritance of alcohol abuse: cross fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psychiatry. 1981; 38: 861-868.
110. Coccaro EF, Siever LJ, Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:587-599.
111. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? Semin Arthritis Rheum 2002; 32: 38-50

BIBLIOGRAFÍA

112. **Colom, R. Psicología de las diferencias individuales. Teoría y práctica. Pirámide. Madrid, 1988**
113. **Conrad R, Schilling G, Bausch C, Nadstawek J, Wartenberg HC, Wegener I, Geiser F, Imbierowicz K, Liedtke R. Temperament and character personality profiles and personality disorders in chronic pain patients. Pain. 2007 Dec 15;133(1-3):197-209. Epub 2007 Oct 25.**
114. **Cook, N. Clinical utility of the dexamethasone suppression test assessed by plasma and salivary cortisol determinations. Psychiatry Res , 1986; 18(2): 143-50.**
115. **Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernandez AM. Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease. Med Clin (Barc). 2011;136(6):252–256.**
116. **Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, de Miguel M, Bonal P, Campa F, et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. Clin Biochem. 2009 May;42(7-8):732-5.**
117. **Coryell W. Suicidal behavior and the DST: lack of association. Am J Psychiatry, 1982; 139(9): 1214-5.**
118. **Coryell W, Schlessner MA. Suicide and the dexamethasone suppression test in unipolar depression. Am J Psychiatry, 1981; 138(8): 1120-1.**
119. **Coryell W. DST abnormality as a predictor of course in major depression. J Affect Disord, 1990; 19(3): 163-9.**
120. **Costa PT. Normal Personality Assessment in Clinical Practice: The NEO Personality Inventory. Psychological Assessment, 1992: 4 (1), 5 – 13.**
121. **Cottraux JA, Bouvard M. Abnormal dexamethasone suppression test in primary obsessive-compulsive patients: a confirmatory report. Psychiatry Res, 1984; 13(2): 157-65.**

BIBLIOGRAFÍA

122. Crespo, M, Cruzado, JA. La evaluación del afrontamiento: adaptación española del cuestionario COPE con una muestra de estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta*. 1997; 23(92), 797-830.
123. Crofford LJ The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol*. 1998;57 Suppl 2:67-71.
124. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996 May;10(2):365-78. Review.
125. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov;37(11):1583-92.
126. Cruz BA, Catalan-Soares B, Priorette F. Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*. 2006;33:2300-3.
127. Cuatrecasas G. Fibromyalgic syndromes: could growth hormone therapy be beneficial? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;jun6(suppl 4):529-33.
128. Curtis GC, Cameron, OG. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 1982; 139(8): 1043-6.
129. Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T, Åkerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol-relation with sleep, stress and self-rated health. *Biol Psychol* 2009; 82: 149-55.
130. Dam H, Møllerup ET. The dexamethasone suppression test in depression. *J Affect Disord*, 1985; 8(1): 95-103.

BIBLIOGRAFÍA

131. **Dam H. Neuroendocrine tests in depressive stroke patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1994; 18(6): 1005-13.**
132. **Davis C, Cowles M, Kohn, P. Strenght of the nervous system and augmenting –reducing Paradox lost. Pers Individ Diff. 1983; 44:491-498**
133. **De Gracia Blanco M, Marcó Arbonès M, Ruiz Martín J, Garabieta Urquiza F. Evaluación de los aspectos psicológicos de la fibromialgia. Anal Modif Conducta. 2001;27:959-80.**
134. **De Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. J Psychiatr Res. 2006 Sep;40(6):550-67. Epub 2005 Oct 7.**
135. **De Miquel CA, Campayo JG, Flórez MT, Arguelles JM, Tarrio EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. Actas Esp Psiquiatr. 2010 Mar-Apr;38(2):108-20.**
136. **Dell'Osso L, Carmassi C, Consoli G, Conversano C, Ramacciotti CE, Musetti L, Massimetti E, Pergentini I, Corsi M, Ciapparelli A, Bazzichi L. Lifetime post-traumatic stress symptoms are related to the health-related quality of life and severity of pain/fatigue in patients with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S73-8. Epub 2012 Jan 3.**
137. **Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 1;840:684-97.**

BIBLIOGRAFÍA

138. DeMoranville GM, Jackson IMD. Psychoneuroendocrinology, en Fogel, BS “Neuropsychiatry”. Williams & Williams, Baltimore 1996; pp. 176-181.
139. Denderen van JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, van Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity?. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(1):35-7.
140. Díaz-Marsá M, Carrasco J, Basurte E, Sáiz J, López-Ibor JJ, Hollander E. Enhanced cortisol suppression in eating disorders with impulsive personality features. *Psychiatry Research* 158 (2008) 93–97.
141. Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Basurte E, Pastrana JI, Sáiz-Ruiz J, López-Ibor JJ. Findings with 0.25 mg dexamethasone suppression test in eating disorders: association with childhood trauma. *CNS Spectr.* 2007 Sep;12(9):675-80.
142. Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Sáiz J. A study of temperament and personality in anorexia and bulimia nervosa. *J Pers Disord.* 2000 Winter;14(4):352-9.
143. Díaz-Marsá M, Carrasco Perera JL, Prieto López R, Sáiz Ruiz J. [Role of personality in eating behavior disorders]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000 Dec;28(8):29-36. Review. Spanish.
144. Díaz-Marsá M, Palomares N, Morón MD, Tajima K, Fuentes ME, López-Ibor JJ, Carrasco JL. Psychological factors affecting response to antidepressant drugs in fibromyalgia.. *Psychosomatics.* 2011 May-Jun;52(3):237-44.
145. Diéguez Porres, M. Enfermedad, identidad y fibromialgia. Deconstruir el rol de enfermo: puerta de entrada a la subjetividad. *Rev. Atopos,* 2009, 8. 33-48.

BIBLIOGRAFÍA

146. **Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med. 1992;117:281-5.**
147. **Distel MA, Trull TJ, Willemsen G, Vink JM, Derom CA, Lynskey M, Martin NG, Boomsma DI. The five-factor model of personality and borderline personality disorder: a genetic analysis of comorbidity. Biol Psychiatry. 2009 Dec 15;66(12):1131-8. Epub 2009 Sep 12.**
148. **Dreyer L, Kendall S, Danneskiold-Samsøe B, Bartels EM, Bliddal H. Mortality in a cohort of Danish patients with fibromyalgia: increased frequency of suicide. Arthritis Rheum. 2010 Oct;62(10):3101-8.**
149. **Eaves L; Eysenck H. The nature of extraversión: a genetical análisis. Journal of Personality and Social Psychology. 1975; 32. 102-112.**
150. **Elorza J. Relaciones clínicas y biológicas entre dolor crónico y depresión. VII Reunión de la sociedad del dolor. Valencia 2004.**
151. **Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, Kuck J, Leslie V, Masur D, Wagner M, Waid R, Zisook S. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. Psychosomatics. 1999 Jan-Feb;40(1):57-63.**
152. **Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Monografía. Disponible en URL [fecha de acceso 5 de octubre de 2002]: <http://www.ser.es/proyectos/episer-resultados.html>.**
153. **Eysenck H; Eysenck M. Personality and individual differences: a natural science approach. New York: Plenum. 1985.**
154. **Eysenck H; Zuckerman M. The relationship between sensation-seeking and Eysenck's dimensions of personality. Br J Psychiatry. 1978; 69: 483-487.**

BIBLIOGRAFÍA

155. Eysenck H. A model for personality, New York. Springer-Verlag. 1981.
156. Eysenck H. Biological dimensions of personality. En L.A. Pervin (Ed.). Handbook of personality. Theory and Research. New York: Guilford. 1990.
157. Eysenck H. Fundamentos biológicos de la personalidad. Ed. Fontanella. Barcelona. 1970.
158. Eysenck H. Readings in extraversion. Theoretical and methodological issues. Londres, Staples press. 1970.
159. Eysenck HJ. The measurement of personality. MPT Press, Lancaster 1976.
160. Fairburn C, Beglin S. Studies of the epidemiology of bulimia nervosa. Am J Psychiatry 1990;147:401-8.
161. Farley F. Social desirability and dimensionality in the sensation seeking scale. Acta Psychol. 1967; 26:89-96.
162. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. Acta Biomed. 2007 Aug;78(2):88-95.
163. Finestone DH, Sawyer BA, Ober SK, Marsh GR. Periodic leg movements in sleep in patients with fibromyalgia. Ann Clin Psychiatry 1991; 3: 179-85.
164. Fischer-Kern M, Kapusta ND, Doering S, Hörz S, Mikutta C, Aigner M. The relationship between personality organization and psychiatric classification in chronic pain patients. Psychopathology. 2011;44(1):21-6. Epub 2010 Oct 28.
165. Fowles D. The three arousal model: implications of Gray's two factor learning theory for heart rate, electrodermal activity and psychopathy. Psychophysiology. 1980; 17: 87-104.

BIBLIOGRAFÍA

166. **Fraser AR. Choice of antidepressant based on the dexamethasone suppression test. Am J Psychiatry, 1983: 140(6): 786-7.**
167. **Freud S. Obras completas. Ed. Biblioteca Nueva. Madrid. 1973.**
168. **Freud S. La psicoterapia de la histeria, 1895. En Obras Completas, Madrid, Biblioteca Nueva, 1973.**
169. **Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology. 2005 Nov;30(10):1010-6.**
170. **Froiep R. Ein beitrag zur pathologie und therapie des rheumatismus. Weimar, 1843.**
171. **Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE, Henriksen T, Kjoller K, Friis S. A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. Ann Epidemio. 2007 May;17(5):374-9.**
172. **Fukuda S, Kuratsune H, Tajima S, Takashima S, Yamaguchi K, Nishizawa Y, Watanabe Y. Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the Temperament and Character Inventory. Compr Psychiatry. 2010 Jan-Feb;51(1):78-85. Epub 2009 Mar 12.**
173. **Galard R. Salivary cortisol levels and their correlation with plasma ACTH levels in depressed patients before and after the DST. Am J Psychiatry, 1991: 148(4): 505-8.**
174. **García-Campayo J, Rodero B, Lopez del Hoyo Y, Luciano JV, Alda M, Gili M. Validation of a Spanish language version of the pain self-perception scale in patients with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord. 2010 Nov 4;11:255**

BIBLIOGRAFÍA

175. **García-Fructuoso F, Lao-Villadóniga J, Beyer K, Santos C. Relationship between COMT gene genotypes and severity of fibromyalgia. Reumatol Clin. 2006 Jul;2(4):168-72. Epub 2008 Dec 10.**
176. **Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2002 May;28(2):389-404.**
177. **Gelman SM, Lera S, Caballero F, López MJ. Tratamiento multidisciplinario de la fibromialgia. Estudio piloto prospectivo controlado. Rev Esp Reumatol. 2005;32(3):99-105.**
178. **Gencay-Can A, Can SS. Temperament and character profile of patients with fibromyalgia. Rheumatol Int. 2011 Dec 27**
179. **Georgotas A. The usefulness of DST in predicting response to antidepressants: a placebo-controlled study. J Affect Disord , 1986; 11(1): 21-8.**
180. **Geraciotti TD. Cortisol, thyroid hormone, and mood in atypical depression: a longitudinal case study. Biol Psychiatry, 1992; 31(5): 515-9.**
181. **Gerhardt A, Hartmann M, Schuller-Roma B, Blumenstiel K, Bieber C, Eich W, Steffen S. The prevalence and type of Axis-I and Axis-II mental disorders in subjects with non-specific chronic back pain: results from a population-based study. Pain Med. 2011 Aug;12(8):1231-40. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01190.x. Epub 2011 Aug 2.**
182. **Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. Arthritis and Rheumatism. 2003; 48 (10): 2916-2922.**

BIBLIOGRAFÍA

183. **Glazer Y, Buskila D, Cohen H, Ebstein RP, Neumann L. Differences in the personality profile of fibromyalgia patients and their relatives with and without fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl 63):S27-32.**
184. **Goicoechea A. Fibromialgia: Sensibilización central y disfunción neuronal evaluative. Revista de psicoterapia y psicosomática. 2011; Num 77: 29-38.**
185. **Gold AR, Dipalo F, Gold MS, Broderick J. Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. Sleep 2004; 27: 459-66.**
186. **Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey CJ, Ruthazer R, Schmid CA. Randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1996; 39: 1852 – 1859.**
187. **Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986; 29 (11): 1371-7.**
188. **Goldstein S, Halbreich U. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. Am J Psychiatry, 1987; 144(10): 1320-3.**
189. **Gómez-Beneyto M, Salazar-Fraile J, Martí-Sanjuan V, Gonzalez-Luján L. Posttraumatic stress disorder in primary care with special reference to personality disorder comorbidity. Br J Gen Pract. 2006 May;56(526):349-54.**
190. **González E, Elorza J, Failde I. Comorbilidad psiquiátrica y FM. Su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. Actas Esp Psiquiatr 2010;38(5):295-300.**
191. **Gowwers WR. Lumbago: its lessons and analogues. Br Med J 1904; 1: 117-21.**

BIBLIOGRAFÍA

192. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-43.
193. Gray J. *The Neuropsychology of anxiety.* New York, Oxford University Press Inc. 1982.
194. Gray JA. The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Research and therapy*, 8: 249-266. 1970.
195. Green BL. Trauma History Questionnaire. En B. H. Stamm y E. M. Varra (Eds.), *Measurement of Stress, Trauma and Adaptation.* Lutherville: Sidran. 1996. p. 366-369.
196. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20(3):469-74.
197. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol.* 1998 Jul;25(7):1374-81.
198. Grilo CM, Levy KN, Becker DF, Edells WS, McGlashan TH. Comorbidity of DSM-III-R axis I and II disorders among female inpatients with eating disorders. *Psychiatric Services*, 1996, 47, 426-429.
199. Grodman I, Buskila D, Arnson Y, Altaman A, Amital D, Amital H. Understanding fibromyalgia and its resultant disability. *Isr Med Assoc J.* 2011 Dec;13(12):769-72.
200. Gronemann SR, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B, Vidal H. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2004;43:27-31.

BIBLIOGRAFÍA

201. Grossman R, Yehuda R, Siever L. The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Jun 21;821:459-64.
202. Grossman R. Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry*, 2003; 160(7): 1291-8.
203. Grunhaus L, Flegel P, Haskett RF, Greden JF. Serial dexamethasone suppression tests in simultaneous panic and depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 1987 Mar;22(3):332-8.
204. Gual P, Pérez-Gaspar M, Martínez-González MA, Lahortiga F, de Irala-Estévez J, Cervera-Enguix S. Self-esteem, personality, and eating disorders: baseline assessment of a prospective population-based cohort. *Int J Eat Disord.* 2002 Apr;31(3):261-73.
205. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(3): R232–R238.
206. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1504–6.
207. Gurrera RJ. Some biological and behavioral features with clinical personality types. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:556-566.

BIBLIOGRAFÍA

208. **Gursoy S, Erdal E, Herken H. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. Rheumatol Int. 2003;23:104–107**
209. **Haas L, Portela LV, Böhmer AE, Oses JP, Lara DR. Increased Plasma Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Patients with Fibromyalgia. Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6681 - Pd 12, Porto Alegre, RS, 90619-900, Brazil. PMID: 20119637Neurochem Res. 2010 Jan 30.**
210. **Haas L, Portela LV, Bohmer AE. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. Neurochem Res. 2010;35:830-4.**
211. **Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50-5.**
212. **Hamilton NA, Affleck G, Tennen H, Karlson C, Luxton D, Preacher KJ, et al. Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. Health Psychol 2008; 27: 490-7.**
213. **Hamilton NA, Catley D, Karlson C. Sleep and the affective response to stress and pain. Health Psychol 2007; 26: 288-95.**
214. **Handweger K. Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic estress disorder and major depressive disorder. Harv Rev Psychiatry. 2009;17(3):184-205**
215. **Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. Am J Med Sci. 1998;315:367-376.**
216. **Harkness EF, Macfarlane GJ, Hahit E, et al. Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict theonset of**

widespread body pain: a two year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1357-9.

217. Harris B. Comparisons of plasma and salivary cortisol determinations for the diagnostic efficacy of the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 1990; 27(8): 897-904.
218. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007; 27:10000-10006.
219. Harvey S, Wadsworth M, Wessely S, Hotopf M, The relationship between prior psychiatric disorder and chronic fatigue. Evidence from a National Birth Cohort. *Psychological Medicine* 2008;38:933-40.
220. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000 Jan;25(1):1-35.
221. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):398-405. Epub 2007 Sep 7.
222. Heim C. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, 2001; 49(12): 1023-39.
223. Helzer JE, Robins LM, McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population: findings of the Epidemiological Catchment Area Survey. *N Engl J Med* 1987;317:1630-4
224. Henderson M, Tannock C. Objective assessment of personality disorder in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2004 Feb;56(2):251-4.

BIBLIOGRAFÍA

225. Henderson S. Care-eliciting behaviour in man. *J Nerv and Ment Disease* 1974; 159:172-181.
226. Hirschfeld RM, Klerman. Personality and depression. Empirical findings. *Arch Gen Psychiatry*, 1983; 40(9): 993-8.
227. Hirschfeld, RM. Koslow, The clinical utility of the dexamethasone suppression test in psychiatry. Summary of a National Institute of Mental Health workshop. *Jama*, 1983; 250(16): 2172-4.
228. Hudson JI, Arnold LM, Keck PE, JR et al. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56:884-891.
229. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-7.
230. Hudson JI, Pope HG Jr. Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of “affective spectrum disorder”? *J Rheumatol* 1989; 16 (Suppl. 19): 15-22.
231. Huskisson EC. In: Pain measurement and assessment. Melzack R, editor. New York, Raven; 1983. Visual analog scales; pp. 33-37.
232. Insel TR, Kalin NH. The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 1982; 6(2): 153-60.
233. Insel TR, Mueller EA. Biological markers in obsessive-compulsive and affective disorders. *J Psychiatr Res*, 1984; 18(4): 407-23.
234. Instituto Nacional de la Seguridad Social. Tiempos estándar de Incapacidad Temporal. 2a Edición. 2009

BIBLIOGRAFÍA

235. Ipar JJ. La histeria en la época preanalítica. *Revista argentina de clínica neuropsiquiátrica*. 1994. ALCMEON 12, Vol 3, Num 4, 1994.
236. Ismail K, Murray RM. The dexamethasone suppression test in schizophrenia. *Psychol Med*, 1998; 28(2): 311-7.
237. Iversen S. Brain dopamine systems and behaviour. In Eversen LL, -- Iversen, S, Snyder, S (eds): *Handbook of psychopharmacology*. New York, Plenum Publishing Corp. 1977. vol 8, p. 333-374.
238. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993; 20: 1756-9.
239. Johnson J, Cohen P, Smailes EM, Skodol AE, Brown J, Oldham JM. Childhood verbal abuse and risk for personality disorders in adolescence and early adulthood. *Comprehensive Psychiatry*. 2001;42:16–23.
240. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Sullivan PF, Cloninger RC. Borderline personality disorder in major depression: symptomatology, temperament, character, differential drug response, and 6-month outcome. *Compr Psychiatry*. 2003 Jan-Feb;44(1):35-43.
241. Joyce, P. Endocrine and behavioural responses to methylphenidate in depression. *Psychol Med*, 1986: 16(3): 531-40.
242. Jylhä P, Melartin T, Isometsä E. Relationships of neuroticism and extraversion with axis I and II comorbidity among patients with DSM-IV major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2009 Apr;114(1-3):110-21. Epub 2008 Aug 6.

BIBLIOGRAFÍA

243. Kadetoff D, Kosek E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. *J. Rehabil Med.* 2010 Sep;42(8):765-72
244. Kalichman L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clin Rheumatol.* 2009 Apr;28(4):365-9. Epub 2009 Jan 23.
245. Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Slater S, Graham TB, Swain NF, Noll RB. Family factors, emotional functioning, and functional impairment in juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15;59(10):1392-8.
246. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses.* 2007;69(3):517-25.
247. KauFMan J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry.* 2000 Oct 15;48(8):778-90.
248. Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women. *Archives of General Psychiatry.* 2000;57::953–959.
249. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
250. Kirby LG, Rice KC, Valentino RJ. Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Feb;22(2):148-62.
251. Kirnap M, Colak R, Eser C, Ozsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250

BIBLIOGRAFÍA

- microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:455–9.
252. Kooh M, Martínez-Lavin M, Meza S, Martín-del-Campo A, Hermosillo AG, Pineda C, et al. Simultaneous heart rate variability and polysomnographic analyses in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 529-30.
253. Kosseva M, Schild S, Wilhelm-Schwenk R, Biewer W, Häuser W. Comorbid depression mediates the association of childhood/adolescent maltreatment and fibromyalgia syndrome. A study with patients from different clinical settings. *Schmerz*. 2010 Sep;24(5):474-84
254. Kronfol Z. Suicidal behavior and the DST: lack of association. *Am J Psychiatry*, 1982; 139(9): 1214-5.
255. Lacey JH. Incest, incestuous fantasy and indecency. A clinical catchment area study of normal-weight bulimic women. *British Journal of Psychiatry*, 1990; 157, 399–403.
256. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Buchwald D, Shaver JLF. Decreased sleep spindles and spindle activity in midlife women with fibromyalgia and pain. *Sleep* 2004; 27: 741-50.
257. Lange M, Petermann F. Influence of depression on fibromyalgia: A systematic review. *Schmerz*. 2010 Aug;24(4):326-33.
258. Lange W, Wulff H, Berea, C. Dexamethasone suppression test in borderline personality disorder – effects of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30, 919 -923.
259. Laplanche J, Pontalis J-B. *Diccionario de psicoanálisis*. Barcelona, Labor, 1971.

BIBLIOGRAFÍA

- 260. Lawrence KA, Allen JS, Chanen AM. Impulsivity in borderline personality disorder: reward-based decision-making and its relationship to emotional distress. *J Pers Disord.* 2010 Dec;24(6):786-99.
- 261. Lazare A. Current concepts in psychiatry. Conversion symptoms. *New Engl. J. Med* 1981; 305:745–8.
- 262. Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, Romijn FP, de Kloet ER. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology.* 1997 Nov;22(8):603-14.
- 263. Levitan RD. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci* , 2002; 27(1): 47-51.
- 264. Lewis CF, Tandon R. Biological predictors of suicidality in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1996; 94(6): 416-20.
- 265. Lez JC. FM: un reto también para la neurociencia. *Rev Neurol* 2003; 36 (12): 1165-1175
- 266. Lieb K, Rexhausen JE, Kahl KG, Schweiger U, Philipsen A, Hellhammer DH, et al. Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *J Psychiatry Res.* 2004;38:559–65.
- 267. Lieberman JA, Brenner R. Dexamethasone suppression tests in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1983; 140(7): 917-9.
- 268. Lieberman JA., Kane JM. Dexamethasone suppression tests in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 1985; 142(6): 747-51.
- 269. Lineberger MD, Means MK, Edinger JD. Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med Clin* 2007; 2: 31-9.

BIBLIOGRAFÍA

270. **Lingjaerde O, Regine Foreland A, Engvik, H. Personality structure in patients with winter depression, assessed in a depression – free state according to the five – factor model of personality. Journal of Affective Disorders, 2001; 62 (3), 165 – 174.**
271. **Loayssa JR. Fibromialgia e histeria. Grupo de trabajo SEMFYC. 2011. <http://gruposemfycdesaludmental.blogspot.com.es/>**
272. **Loehlin JC. Are personality traits differentially heritable?. Behavioural Genetics. 1982; 12:417-428**
273. **Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2009 Oct;34(9):1272-83. Epub 2009 May 5.**
274. **López-Ibor JJ Jr, Saiz-Ruiz J. Biological correlations of suicide and aggressivity in major depressions (with melancholia): 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol in cerebral spinal fluid, dexamethasone suppression test and therapeutic response to 5-hydroxytryptophan. Neuropsychobiology, 1985; 14(2): 67-74.**
275. **López-Ibor JJ, Ortiz T, López-Ibor MI. Perception, experience and body identity. Actas Esp Psiquiatr. 2011 Dec;39 Suppl 3:3-118. Epub 2011 Dec 1.**
276. **López-Ibor JJ. Body experience and identity. Actas Esp Psiquiatr. 2011 Dec;39 Suppl 3:1-2.**
277. **Lorenzen Y. Fibromyalgia: a Clinical Challenge. Journal of Internal Medicine, 1994; 235: 199-203**
278. **Lowy MT. Quantification of type I and II adrenal steroid receptors in neuronal, lymphoid and pituitary tissues. Brain Res , 1989: 503(2): 191-7.**

BIBLIOGRAFÍA

279. Lu RB. The specificity of the dexamethasone suppression test in endogenous depressive patients. *Neuropsychopharmacology*, 1988; 1(2): 157-62.
280. MacDonald S, Linton SJ, Jansson-Fröjmark M. Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *Br J Health Psychol* 2010; 15: 417-34.
281. MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep* 1996; 19: 200-4.
282. MacMillan H, Fleming JE, Streiner DL, Lin E, Boyle MH, Jamieson E, Duku EK, Walsh CA, Wong MY, Beardslee WR.. Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158:1878–1883.
283. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, Van Gastel A, Delmeire L, Biondi M, Bosmans E, Kenis G, Scharpé S. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 Oct;98(4):328-35.
284. Maes M. Coexisting dysregulations of both the sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in melancholia. *J Neural Transm Gen Sect*, 1991; 85(3): 195-210.
285. Maj M. Major depression with mood-congruent psychotic features: a distinct diagnostic entity or a more severe subtype of depression?. *Acta Psychiatr Scand*, 1990; 82(6): 439-44.
286. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in bioscience a journal and virtual library*. 2009; Vol: 14:5291-5338.

BIBLIOGRAFÍA

287. **Malin K, Littlejohn GO. Neuroticism in young women with fibromyalgia links to key clinical features. Pain Res Treat. 2012;2012:730741. Epub 2012 Feb 19.**
288. **Mannerkorpi K, Gard G. Hinders for continued work among persons with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord. 2012 Jun 11;13(1):96. [Epub ahead of print]**
289. **Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. South Med J 1994; 87: 465-70.**
290. **Marquez J, Restrepo CS, Canida L, Berman A, Espinoza LR. Human immunodeficiencyvirus-associated rheumatic disorders in the HPART era. J Rheumatol. 2004;31:741-6.**
291. **Márquez-López Mato A, Téllez-Vargas J. Síndrome somato funcional: FM y fatiga crónica. Avances en psiquiatría biológica vol. 10 2009.**
292. **Martinez JE. Ferraz MB. Fontana AM. Atra E. Psychological aspects of Brazilian women with fibromyalgia. Journal of Psychosomatic Research. 1995; 39(2): 167-174.**
293. **Martínez MP, Sánchez AI, Miró E, Medina A, Lami MJ. The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. J Clin Psychol Med Settings. 2011 Dec;18(4):380-91.**
294. **Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. Arthritis Rheum. 1998;41:1966-1971.**
295. **Martinez-Lavin M. Fibromyalgia: When Distress Becomes (Un)sympathetic Pain. Pain Res Treat. 2012;2012:981565. Epub 2011 Sep 19.**

BIBLIOGRAFÍA

296. **Maurel S, Rodero B, Lopez del Hoyo Y, Luciano JV, Andrés E, Roca M, del Moral R, Ruiz-Lancina Y, García-Campayo J. Correlational analysis and predictive validity of psychological constructs related with pain in fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Jan 8;12:4.**
297. **May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. Am J Med 1993; 94: 505-8.**
298. **Mazza J, Reynolds W. Exposure to violence in young inner-city adolescents: Relationships with suicidal ideation, depression, and PTSD symptomatology. Journal of Abnormal Child Psychology. 1998;27:203–213.**
299. **Mazza M, Mazza O, Pomponi M, Di Nicola M, Padua L, Vicini M, et al. What is the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on temperament and character in patients with fibromyalgia. Compr Psychiatry. 2009;50:240–4.**
300. **McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):R992-R1000.**
301. **McCain GA, Cameron R, y Kennedy JC. The problem of long term disability payments and litigation in primary fibromyalgia: The canadian perspective. Journal of Rheumatology, 1989 (suppl 19); 16:174-176.**
302. **McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl. 1989 Nov;19:154-7.**

BIBLIOGRAFÍA

303. **McCleery JM. High and low neuroticism predict different cortisol responses to the combined dexamethasone--CRH test. Biol Psychiatry 49(5): 410-5.**
304. **McCloskey MS, New AS, Siever LJ, Goodman M, Koenigsberg HW, Flory JD, Coccaro EF. Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. J Psychiatr Res. 2009 Aug;43(12):1036-48. Epub 2009 Feb 18.**
305. **McCrae RR, Costa PT. Openness to experience. En R.Hogan y W.H. Jones (Eds.), Perspectives in Personality (vol. 1). Greenwich, 1985, CT: JAI Press.**
306. **McFarlane AC, Barton CA, Yehuda R, Wittert G. Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology. 2011 Jun;36(5):720-7. Epub 2010 Nov 19.**
307. **McGinn, LK. Biological and clinical validation of atypical depression. Psychiatry Res , 1996: 60(2-3): 191-8.**
308. **Mello AF, Jurueña MF, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL. Depression and stress: is there an endophenotype?. Rev Bras Psiquiatr. 2007 May;29 Suppl 1:S13-8.**
309. **Melzack R. Pain and stress. En: Psychosocial aspects of pain. Critical perspectives. Gatchel RJ, Turk DC (eds). New York: Guildford. 1999 p.89-106.**
310. **Merskey H, Bogduck N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2th ed. Seattle: Internacional Association for Study of Pain (IASP Press), 1994.**

BIBLIOGRAFÍA

311. **Micó JA. Antidepresivos y dolor: bases neurobiológicas para su utilización en el tratamiento del dolor crónico. Mecanismo de acción. VII Reunión de la sociedad del dolor. Valencia 2004.**
312. **Miller JL, Schmidt LA, Vaillancourt T, McDougall P, Laliberte M. Neuroticism and introversion: a risky combination for disordered eating among a non-clinical sample of undergraduate women. Eat Behav. 2006 Jan;7(1):69-78. Epub 2005 Aug 1.**
313. **Millon T. Disorders of personality. DSM-III: Axis II. New York. Wiley, 1981.**
314. **Miralles F. Cambios emocionales y personalidad en jóvenes que realizan el servicio militar obligatorio. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2001.**
315. **Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Prados G, Medina A. When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. Br J Health Psychol 2011; 16: 799-814.**
316. **Moeller G, Barrat E, Dougherty D. Psychiatric aspects of impulsivity. Am J Psychiatry 2001;158: 1783-1793.**
317. **Molchan SE, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Martinez R, Sunderland T. The dexamethasone suppression test in Alzheimer's disease and major depression: relationship to dementia severity, depression, and CSF monoamines. Int Psychogeriatr. 1990 Fall;2(2):99-122.**
318. **Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 59-63.**
319. **Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in**

BIBLIOGRAFÍA

- fibromyalgia syndrome and allied syndromes. Joint Bone Spine 2008; 75: 397-402.**
- 320. Moldofsky H. The significance, assessment and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. CNS Spectr 2008; 13: 22-6.**
- 321. Mongini F, Fassino S, Rota E, Deregibus A, Levi M, Monticone D, et al. The temperament and character inventory in women with migraine. J Headache Pain. 2005;6:247–9. 10.1007/s10194-005-0198-6**
- 322. Montag I, Birenbaum M. Psychopathological factors and sensation seeking. Journal of Research in personality. 1986; 20: 338-348.**
- 323. Monteiro, W, Marks IM, Normal dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry, 1986; 148: 326-9.**
- 324. Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, Casarosa E, Ioime R, Genazzani AR, Maj M. Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. Psychosom Med 2001;63:62–8. 7**
- 325. Monterdea S, Salvata I, Montulla S, Fernández-Ballartb J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rev Esp Reumatol 2004;31(9):507-13**
- 326. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979 Apr;134:382-9.**
- 327. Morey LC, Gunderson JG, Quigley BD, Shea MT, Skodol AE, McGlashan TH, Stout RL, Zanarini MC. The representation of borderline, avoidant, obsessive-compulsive, and schizotypal personality disorders by the five-factor model. J Pers Disord. 2002 Jun;16(3):215-34.**

BIBLIOGRAFÍA

- 328. **Morris MC, Compas BE, Garber J. Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2012 Feb 10;32(4):301-315.**
- 329. **Mueller HH, Donaldson CC, Nelson DV, Layman M. Treatment of fibromyalgia incorporating EEG-Driven stimulation: a clinical outcomes study. J Clin Psychol 2001; 57(7): 933 – 52.**
- 330. **Mueser K, Rosenberg SD, Goodman LA, Trumbetta SL. Trauma, PTSD, and the course of severe mental illness: An interactive model. Schizophrenia Research. 2002;53:123–143.**
- 331. **Müller W, Schneider EM, Stratz T The classification of fibromyalgia syndrome Rheumatol Int. 2007 Sep;27(11):1005-10.**
- 332. **Müller W. Der Verlauf der primären generalisierten Tendomyopathie (GTM) In: Müller W, editor. IN Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie) Darmstadt Steinkopff; 1991. pp. 29–43.**
- 333. **Muro Gaztañaga, J. Algunos apuntes sobre fibromialgia. Revista de psicoterapia y psicosomática. 2011; Num 77: 39-50.**
- 334. **Mutusuura H, Kanbara K, Fukunaga M, Yamamoto K, Ban I. Depression and Anxiety Correlate Differently with Salivary Free Cortisol in the Morning in Patients with Functional Somatic Syndrome. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2009 December; 34(4): 291–298**
- 335. **Najavits L, Weiss R, Shaw S. The link between substance abuse and posttraumatic stress disorder in women: A research review. The American Journal on Addictions. 1997;6:273–283.**
- 336. **Neeck G, Riedel W. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress?. Baillieres Clin Rheumatol. 1994 Nov;8(4):763-75**

BIBLIOGRAFÍA

337. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:8-12.
338. Nelson JC. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 1997: 154(11): 1497-503.
339. Nemeroff CB. The preeminent role of early untoward experience on vulnerability to major psychiatric disorders: the nature-nurture controversy revisited and soon to be resolved. *Mol Psychiatry*. 1999 Mar;4(2):106-8.
340. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 Mar 28;34(1):13-25. Review.
341. Netter P, Hennig J. The fibromyalgia syndrome as a manifestation of neuroticism?. *Z Rheumatol*. 1998;57 Suppl 2:105-8.
342. Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, Takagi S, Miyachi K, Kosaka S, et al. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology* 2001; 40: 806-10.
343. Noceda JJ, Moret C, Lauzirika I. Características del dolor osteomuscular crónico en pacientes de Atención Primaria: Resultados de un centro rural y otro urbano. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 2012 Mayo 29] ; 13(5): 287-293.
344. Nöller V, Sprott H. Prospective epidemiological observations on the course of the disease in fibromyalgia patients. *J Negat Results Biomed*. 2003 Aug 23;2:4.

BIBLIOGRAFÍA

345. Norman HW, Brown WA. The dexamethasone suppression test and completed suicide. *Acta Psychiatr Scand*, 1990; 81(2): 120-5.
346. North CS, Abbacchi A, Cloninger CR. Personality and posttraumatic stress disorder among directly exposed survivors of the Oklahoma City bombing. *Compr Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):1-8. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.02.005. Epub 2011 Apr 12.
347. O'Sullivan BT, Cutler DJ, Hunt GE, Walters C, Johnson GF, Caterson ID. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*. 1997 Mar 1;41(5):574-84.
348. Obrist T. The cardiovascular-behavioral interaction, as it appears today. *Psychophysiology*. 1976; 13: 95-107.
349. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain* 2010; 11: 1329-37.
350. Olvera RL, Fonseca M, Caetano SC, Hatch JP, Hunter K, Nicoletti M, Pliszka SR, Cloninger CR, Soares JC. Assessment of personality dimensions in children and adolescents with bipolar disorder using the Junior Temperament and Character Inventory. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Feb;19(1):13-21.
351. Orellana C, Gratacós J, Galisteo C, Larrosa M. Sexual dysfunction in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Dec;11(6):437-42.
352. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, et al. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:308-12.

BIBLIOGRAFÍA

353. **Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. Rheumatol Int. 2006 May;26(7):585-97.**
354. **Pardes E, Belli S, Baña F, Contreras L, Cardoso E, Costa L, et al. Prueba de supresión con Dexametasona 1mg en una población de individuos con normopeso, sobrepeso y obesidad: Estudio multicéntrico. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2007; Vol 44. No 2; 78-85.**
355. **Pastrana JI. Estudio biológico de la respuesta al estrés en el Trastorno límite de la personalidad. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Psiquiatría y Psicología. Madrid, 2004.**
356. **Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, Vanderplate C Fibrositis and psychologic disturbance Arthritis Rheum. 1982 Feb;25(2):213-7.**
357. **Pelechano V. Personalidad: un enfoque histórico-conceptual. Valencia: Promolibro. 1993.**
358. **Peres JF, Gonçalves AL, Peres MF. Psychological trauma in chronic pain: implications of TEPT for fibromyalgia and headache disorders. Curr Pain Headache Rep. 2009 Oct;13(5):350-7**
359. **Perez EL, Blouin J, Blouin A The dexamethasone suppression test in bulimia: nonsuppression associated with depression and suboptimal weight J Clin Psychiatry. 1988 Mar;49(3):94-6.**
360. **Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure? Influence of distress on 4 measure of tenderness. J Rheumatol 2003; 30: 567-74.**

BIBLIOGRAFÍA

361. Pfeffer CR, Altemus M, Heo M, Jiang H. Salivary cortisol and psychopathology in adults bereaved by the September 11, 2001 terror attacks. *Int J Psychiatry Med.* 2009;39(3):215-26.
362. Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B, Ernst G, Holsboer F, Binder EB. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol. Psychiatry.* 2005. 57(4), 336– 342.
363. Piquera E, Marco C, Gabás A. Fibromialgia. Incapacidad temporal en contingencias comunes. Master universitario en medicina evaluadora. Instituto de Formación Continua. Universitat de Barcelona. Edición 2008-2009.
364. Pitchot W, Hansenne, M. The dexamethasone suppression test in violent suicide attempters with major depression. *Biol Psychiatry*, 1995; 37(4): 273-4.
365. Pivac N, Muck-Seler, D. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology*, 1997; 36(1): 19-21.
366. Pizzutti G, Ostera D, Lopez-Mato A. Estudio Nacional Argentino sobre FM, fatiga crónica y patologías asociadas. (en prensa)
367. Płocka-Lewandowska M, Araszkievicz A, Rybakowski JK. Dexamethasone suppression test and suicide attempts in schizophrenic patients. *Eur Psychiatry.* 2001 Nov;16(7):428-31
368. Prados G, Miró E. FM y sueño: una revisión. *Rev Neurol* 2012; 54: 227-40.
369. Prochazka H. Anderberg UM. Orelund L. Knorring LV. Agren H. Self-rated aggression related to serum testosterone and platelet MAO activity in female patients with the fibromyalgia syndrome. *World Journal of Biological Psychiatry.* 2003 Jan; 4(1):35-41.

BIBLIOGRAFÍA

370. Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med.* 2003 Jan-Feb;65(1):92-9.
371. Pud D, Eisenberg E, Sprecher E, Rogowski Z, Yarnitsky D. The tridimensional personality theory and pain: harm avoidance and reward dependence traits correlate with pain perception in healthy volunteers. *Eur J Pain.* 2004 Feb;8(1):31-8.
372. Quintero Gómez IJ, Sánchez Ortiz AO, Rosas Barrientos JV. Frecuencia de la fibromialgia primaria, secundaria y patologías asociadas, en el Servicio de Medicina de Rehabilitación del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación* 2009; 21: 49-55.
373. Ramírez-Maestre C, López Martínez AE, Zarazaga RE. Personality characteristics as differential variables of the pain experience. *Journal of Behavioral Medicine.* 2004;27(2):147–165.
374. Ramos-García J. FM: ¿La histeria en el capitalismo de ficción?. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*, 2004; 89: 115-128.
375. Ramos-García J. Medicalización del malestar: Alegato por una aproximación compleja para un minimalismo terapéutico. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* [revista en la Internet]. 2004 Sep (91): 99-113.
376. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, et al. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain.* 2004;110:449-460.
377. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain* 2006; 124: 117-25.

BIBLIOGRAFÍA

378. Raphael KG, Janal MN, Nayak S. Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of women *Pain Med.* 2004 Mar;5(1):33-41.
379. Raselli C, Broderick JE. The association of depression and neuroticism with pain reports: a comparison of momentary and recalled pain assessment. *J Psychosom Res.* 2007 Mar;62(3):313-20.
380. Rendueles G. Ventajistas: de la FM a la histeria pasado por la simulación. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.* n.90 Madrid abr.-jun. 2004.
381. Restrepo-Medrano JC, Ronda-Pérez E, Vives-Cases C, Gil-González D. ¿Qué sabemos sobre los Factores de Riesgo de la FM?. *Rev. salud pública.* 2009 Bogotá July/Aug.; vol.11 no.4
382. Reyero F, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Fernández-Dapica P, Taboada D. High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia. *European Psychiatry* (2010), doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.03.012.
383. Reyes-Rodríguez ML, Von Holle A, Ulman TF, Thornton LM, Klump KL, Brandt H, Crawford S, Fichter MM, Halmi KA, Huber T, Johnson C, Jones I, Kaplan AS, Mitchell JE, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Berrettini WH, Kaye WH, Bulik CM. Posttraumatic stress disorder in anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 2011 Jul-Aug;73(6):491-7. Epub 2011 Jun 28.
384. Richman H, Frueh BC. Personality and PTSD II: personality assessment of PTSD-diagnosed Vietnam veterans using the cloning tridimensional personality questionnaire (TPQ). *Depress Anxiety.* 1997;6(2):70-7.

BIBLIOGRAFÍA

385. Rihmer Z. Dexamethasone suppression test and TRH-TSH test in subaffective dysthymia and character-spectrum disorder. *J Affect Disord* , 1993; 28(4): 287-91.
386. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of hypothalamic–pituitary–adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry*. 2002; 52, 1102 -1112.
387. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Rø M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med*. 2010 Sep;17(3):223-33.
388. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la sociedad Española de Reumatología sobre la FM *Reumatol Clin*. 2006; 2 supl1: S 55-66.
389. Rivera J, Alegre C, Nishishinya MB, Pereda CA. Evidencias terapéuticas en FM. *Reumatol Clin*. 2006; 2 Supl 1: 34-7.
390. Rivera J, de Deigo A, Trinchet M, García-Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36:981-5.
391. Rivera J, Esteve-Vives J, Vallejo MA, Rejas J; Grupo ICAF. Factors associated with temporary work disability in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1471-7. Epub 2010 May 16.
392. Rivera J, Gonzalez T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Sep-Oct;22(5):554-60.

BIBLIOGRAFÍA

393. Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA; Grupo ICAF. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5 Suppl 56):S39-45
394. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004; 31: 1193-9.
395. Robbins DR, Alessi NE. Suicide and the dexamethasone suppression test in adolescence. *Biol Psychiatry*, 1985; 20(1): 107-10.
396. Rodero B, García Campayo J, Casanueva Fernández B, Sobradie N. Exposición en imaginación como tratamiento del catastrofismo en fibromialgia: un estudio piloto. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(0):00-00.
397. Rodríguez Vega B, Irisarri F, Orgaz P. Tratamientos no farmacológicos del dolor crónico, en Baca E. “Dolor y Depresión”. Madrid, Adalia, 2006, 155-67.
398. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 222-30.
399. Roizenblatt S, Neto NSR, Tufik S. Sleep disorders and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 347-57.
400. Rojas VA, Zapata CA, Anaya J, Pineda TR. Predictores de calidad de vida en pacientes con FM *Rev Col Neu*. 2005; 1; 295-300.
401. Rose S, Cottencin O, Chouraki V, Wattier JM, Houvenagel E, Vallet B, Goudemand M. Study on personality and psychiatric disorder in fibromyalgia. *Presse Med*. 2009 May;38(5):695-700. Epub 2009 Jan 23.

BIBLIOGRAFÍA

402. Rosenblitt JC. Sensation seeking and hormones in men and women: exploring the link. *Horm Behav* , 2001; 40(3): 396-402.
403. Rosmond R. Relationships between personality disorders and anthropometry, hormones and metabolism in women. *J Endocrinol Invest* , 2001; 24(3): 159-65.
404. Routtemberg, A. The reward system of the brain. *Sci Am.* 1978; 239: 154-164.
405. Ruiz Pérez I, Ubago Linares MC, Bermejo Pérez MJ, Plazaola Castaño J, Olry de Labry-Lima A, Hernández Torres E. Diferencias en características sociodemográficas, clínicas y psicológicas entre hombres y mujeres diagnosticados de fibromialgia. *Rev Clin Esp.* 2007;207(9):433-9.
406. Ruiz Sánchez JJ, Cano Sánchez JJ. Manual de psicoterapia cognitiva.1999. <http://www.psicologia-online.com>
407. Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, Orsulak PJ, Parker CR Jr, Weissenburger JE, Crowley GT, Khatami M, Vasavada N. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry.* 1996 Oct;57(10):470-84.
408. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 421-35.
409. Russell IJ. Fibromyalgia syndrome. In: Muscle pain. Understanding its nature, diagnosis and treatment. Chapter 9. Mense S, David G, Simons I, Russell J (eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 289-337.

BIBLIOGRAFÍA

410. Russo J, Katon W, Sullivan M, Clark M, Buchwald D. Severity of somatization and its relationship to psychiatric disorders and personality. *Psychosomatics*. 1994 Nov-Dec;35(6):546-56.
411. Saito YA, Talley NJ. Genetics of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2100–2104.
412. Sala I, Roig C, Amador-Campos JA, García-Sánchez C, Rodríguez A, Díaz C, Gich I. Psychopathological symptoms in patients suffering from chronic cephalgia with or without fibromyalgia *Rev Neurol*. 2009 Sep 16-30;49(6):281-7.
413. Salido M, Navarro P, Judez E, Hortal R. Factores relacionados con la incapacidad temporal en pacientes con fibromialgia. *Reumatol clin*. 2007; 3(2): 67-72.
414. Sandström A, Peterson J, Sandström E, Lundberg M, Nystrom IL, Nyberg L, Olsson T. Cognitive deficits in relation to personality type and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction in women with stress-related exhaustion. *Scand J Psychol*. 2011 Feb;52(1):71-82.
415. Santos Dde M, Lage LV, Jabur EK, Kaziyama HH, Iosifescu DV, Lucia MC, Fraguas R. The association of major depressive episode and personality traits in patients with fibromyalgia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):973-8.
416. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, Gerwin R, Zlateva G. The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Aug 22;9:71.
417. Schlessner MA, Winokur G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. Its relationship to classification. *Arch Gen Psychiatry*, 1980; 37(7): 737-43.

BIBLIOGRAFÍA

418. **Schweinhardt P, Fitzcharles MA, Boomersshine C, Vierck C, Yunus MB. Fibromyalgia as a disorder related to distress and its therapeutic implications. Pain Res Treat. 2012;2012:950602. Epub 2012 Mar 5.**
419. **Schweitzer I. Personality pathology, depression and HPA axis functioning. Hum Psychopharmacol , 2001: 16(4): 303-308.**
420. **Sendur OF, Tastaban E, Turan Y, Ullman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int. 2008;28:1117-21.**
421. **Seyle H. General adption syndrome and diseases adaption. J Clin Endocrinol Metab 1946; 6: 117-230.**
422. **Sheehan DV, Claycomb JB. Panic attacks and the dexamethasone suppression test. Am J Psychiatry, 1983; 140(8): 1063-4.**
423. **Sher L. Combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone stimulation test in studies of depression, alcoholism, and suicidal behavior. Scientific World Journal. 2006 Oct 31;6:1398-404.**
424. **Silk KR, Lee S, Hill EM, Lohr NE. Borderline personality disorder symptoms and severity of sexual abuse. Am J Psychiatry. 1995;152:1059-1064.**
425. **Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. Clin Exp Immunol. 2004 Feb;135(2):294-302.**
426. **Smith HS, Bracken D, Smith JM. Pharmacotherapy for Fibromyalgia Front Pharmacol. 2011; 2: 17.**
427. **Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. Pain Physician. 2011 Mar-Apr;14(2):E217-45.**

BIBLIOGRAFÍA

428. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977; 28: 928-31.
429. Solitar BM. Fibromyalgia: Knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68(3):157-61
430. Sonrensen J, Bengtsson A, Backman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(6): 360 – 5.
431. Sorensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia: are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997; 24(8): 1615 –1621.
432. Soucase B., Monsalve V., Soriano J. F., Andrés J. de. Estrategias de afrontamiento ante el dolor y calidad de vida en pacientes diagnosticados de fibromialgia. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [revista en la Internet]. 2004 Sep [citado 2012 Mayo 29] ; 11(6): 45-51.
433. Spitzer AR, Broadman M. A retrospective review of the sleep characteristics in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Pain Pract* 2010; 10: 294-300.
434. Sport H, Salemi S, Gay RE. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibers. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:245-251.
435. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jun;24(suppl 1):D11-7.
436. Starusta P, Gutierrez O. FM. Diagnóstico diferencial. *Colomb Med* 1991; 22:119-122.

BIBLIOGRAFÍA

437. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 157-63
438. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2009; 61: 107-11.
439. Stein DJ, Seedat S, Iversen A, Wessely S. Post-traumatic stress disorder: medicine and politics. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):139-44.
440. Stein G. Drug treatment of the personality disorder. *British Journal of psychiatry*. 1992; 161: 167-184.
441. Stein MB. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*, 1997; 42(8): 680-6.
442. Stein PK, Domitrovich PP, Ambrose K, et al. Sex effects on heart rate variability in fibromyalgia and Gulf War illness. *Arthritis Rheum*. 2004;51:700-708.
443. Steinweg DL, Dallas AP, Rea WS. Fibromyalgia: unspeakable suffering, a prevalence study of alexithymia. *Psychosomatics*. 2011 May-Jun; 52(3): 255-62.
444. Stellar J, Stellar E. The neurobiology of motivation and reward. New York, Springer-Verlag NY Inc. 1985.
445. Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L, Wardle J. Central adiposity and cortisol responses to waking in middle-aged men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Sep;28(9):1168-73
446. Sternbach HA, Fleming J, Extein I, Pottash AL, Gold MS. The dexamethasone suppression and thyrotropin-releasing-hormone

BIBLIOGRAFÍA

- tests in depressed borderline patients. *Psychoneuroendocrinology*. 1983; 8, 459-462.
447. Stewart, JW. Atypical features and treatment response in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Clin Psychopharmacol*, 1998; 18(6): 429-34.
448. Svec F. Glucocorticoid receptor regulation. *Life Sci*, 1985; 36(25): 2359-66.
449. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Dec;50(12):991-9.
450. Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Senf W. Trauma, post-traumatic stress disorder and somatization. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2004 May;54(5):198-205.
451. Tagay S, Schlegl S, Senf W. Traumatic events, posttraumatic stress symptomatology and somatoform symptoms in eating disorder patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2010 Mar;18(2):124-32.
452. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, Rosmalen JG. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Biological Psychology*. 2011. 87 (2): 183-194.
453. Targum SD, Rosen L. The dexamethasone suppression test in suicidal patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 1983; 140(7): 877-9.
454. Theadom A, Cropley M. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med* 2008; 9: 376-81.
455. Thiebot M; Hamon M; Soubrie P. Serotonergic neurones and anxiety related behaviour in rats. In trimble M, Zarifan, E (eds):

BIBLIOGRAFÍA

Psychopharmacology of the limbic system. 1984. New York, Oxford University Press Inc, 164-174.

- 456. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med 2004; 66: 837-44.**
- 457. Thompson R. The neurobiology of learning and memory. Science. 1986; 233: 941-947.**
- 458. Tishler M, Levy O, Maslakov I, Bar-Chaim S, Amit-Vazina M. Neck injury and fibromyalgia are they really associated? J Rheumatol. 2006. Jun;33(6):1183-5; Epub 2006 May 1.**
- 459. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. Arthritis Rheum 2004; 51: 9 – 13.**
- 460. Togo F, Natelson BH, Adler GK, Ottenweller JE, Goldenberg DL, Struzik ZR, et al. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. Exp Biol Med 2009; 234: 232-40.**
- 461. Torpy DJ, Chrousos GP. The three-way interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes and the immune system. Baillieres Clin Rheumatol. 1996 May;10(2):181-98.**
- 462. Toscano M, Lemaire M, Castro P, Libotte M, Reynders J, Herchuelz A. Study of the diagnostic value of the dexamethasone test in endogenous depression. Journal of Affective Disorders 1984; 6: 33-42.**
- 463. Tomic-Golubovic S, Miljkovic S, Nagorni A, Lazarevic D, Nikolic G. Irritable bowel syndrome, anxiety, depression and personality characteristics. Psychiatr Danub. 2010 Sep;22(3):418-24.**
- 464. Tovar Sánchez MA. FM. Colombia Med. 2005;36(4):287-291.**

BIBLIOGRAFÍA

465. Tuzer V, Bulut SD, Bastug B, Kayalar G, Göka E, Beştepe E. Causal attributions and alexithymia in female patients with fibromyalgia or chronic low back pain. *Nord J Psychiatry*. 2011 Apr;65(2):138-44.
466. Ubago Linares MC, Ruiz Pérez I, Bermejo Pérez MJ, Olry de Labry Lima A, Plazaola Castaño J. Características clínicas y psicosociales de personas con fibromialgia. Repercusión del diagnóstico sobre sus actividades. *Rev. Esp. Salud Publica* v.79 n.6 Madrid nov.-dic. 2005
467. Uguz F, Çiçek E, Salli A, Karahan AY, Albayrak I, Kaya N, Uğurlu H. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Jan-Feb;32(1):105-7.
468. Ullmann LP, Krasner L. A psychological approach to abnormal behavior. 2ª Ed. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1975.
469. Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1989;16:1460-1465.
470. Vaillant GE. Theoretical hierarchy of adaptive ego mechanisms: A 30-year follow-up of 30 men selected for psychological health. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24:107–18.
471. Valdominos V. ¿Histeria o enfermedad psicosomática?: La fibromialgia. 12º Congreso virtual de psiquiatría. Interpsiquis, 2011. www.interpsiquis.com - Febrero-Marzo 2011. www.psiquiatria.com.
472. Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus. *Brain Res* 1983; 270: 363-367.
473. Vallejo J, Olivares J. Dexamethasone suppression test and primary obsessional compulsive disorder. *Compr Psychiatry*, 1988; 29(5): 498-502.

BIBLIOGRAFÍA

- 474. Van Campen E, Van Den Eede F, Moorkens G, Schotte C, Schacht R, Sabbe BG, Cosyns P, Claes SJ. Use of the Temperament and Character Inventory (TCI) for assessment of personality in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2009 Mar-Apr;50(2):147-54.
- 475. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*. 1998;21:553-566.
- 476. Van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev*. 2007 Dec;27(8):885-903. Epub 2007 Jan 27.
- 477. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? *Psychother Psychosom*. 2004;73:267-265.
- 478. Van Houdenhove B, Kempke S. Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep*. 2010; 12:208-214.
- 479. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Baker C, Torres S. Population prevalence of psychiatric disorders in Chile: 6-month and 1-month rates. *Br J Psychiatry*. 2004 Apr;184:299-305.
- 480. Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 423-7.
- 481. Vishne T, Fostick L, Silberman A, Kupchick M, Rubinow A, Amital H, Amital D. Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatol Int*. 2008 Jul;28(9):831-6. Epub 2008 Feb 2.

BIBLIOGRAFÍA

482. Von Knorring L; Orelund L; Winblad B. Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets. *Psychiatry Res.* 1984; 12: 11-16.
483. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jun;66(6):617-26.
484. VV AA, La histeria antes de Freud, Biblioteca de los Alienistas del Pisuerga. Ergon. Madrid, 2011.
485. Vythilingam M, Gill JM, Luckenbaugh DA, Gold PW, Collin C, Bonne O, Plumb K, Polignano E, West K, Charney D. Low early morning plasma cortisol in posttraumatic stress disorder is associated with co-morbid depression but not with enhanced glucocorticoid feedback inhibition. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Apr;35(3):442-50.
486. Walfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172).
487. Walker E, Keegan D, Gardner G. Sullivan M, Bernstein D, Katon W. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual. Physical and emotional abuse and neglect. *Psychosomatic Medicine* 1997; 59: 572-577.
488. Wallace DJ, Gotto J. Hypothesis: bipolar illness with complaints of chronic musculoskeletal pain is a form of pseudofibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Feb;37(4):256-9. Epub 2007 Jun 14.

BIBLIOGRAFÍA

489. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001; 40: 743-9.
490. Warburton, D. Stimulus selection and behavioral inhibition. In Iversen , Iversen D; Snyder, S (eds): *Handbook of psychopharmacology*, New York, Plenum Publishing Corp. 1977; 8, 385-432.
491. Watson C, Jacobs L. Evidence for dual-factor concept of psychopathological emotional deficit: anhedonia and sensation seeking. *Journal of Clinical Psychology*. 1977; 33:385-389.
492. Weissbecker I, Floyd A, Dedert E, Salmon P, Sephton S. Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:312–24
493. Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irle E.Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 Sep;34(5):383-8.
494. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many. *Lancet* 1999; 354:936 –9.
495. Wessely S. The nature of fatigue: a comparison of chronic “postviral” fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83: 4-5.
496. Westrin A, Frii K. The dexamethasone suppression test and DSM-III-R diagnoses in suicide attempters. *Eur Psychiatry*, 2003; 18(7): 350-5.
497. White K, Carette S, Harth M, Teasell R. Trauma and Fibromyalgia: is there and association and what does it mean? *Semin Arth. Rheum* 2000; 29:200-216.

BIBLIOGRAFÍA

498. White KP, Harth M, Teasell RW. Work disability evaluation and the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Jun;24(6):371-81.
499. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002; 29: 588-94.
500. Who International Consortium In Psychiatric Epidemiology (ICPE). "Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders". *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78 (4), 413-426.
501. WHO. *Internacional Statistical Classification of Diseases and Related Problems. ICD-10.* Geneve: WHO, 1992.
502. Wilberg T, Urnes O, Friis S, Pedersen G, Karterud S. Borderline and avoidant personality disorders and the five-factor model of personality: a comparison between DSM-IV diagnoses and NEO-PI-R. *J Pers Disord.* 1999 Fall;13(3):226-40.
503. Wilke WS, Gota CE, Muzina DJ. Fibromyalgia and bipolar disorder: a potential problem? *Bipolar Disord.* 2010 Aug;12(5):514-20.
504. Williams DA, Schilling S. Advances in the assessment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 May;35(2):339-57
505. Wingenfeld K, Driessen M, Adam B, Hill A. Overnight urinary cortisol release in women with borderline personality disorder depends on comorbid PDST and depressive psychopathology. *Eur Psychiatry.* 2007;22:309–12.
506. Wingenfeld K, Heim C, Schmidt I, Wagner D, Meinlschmidt G, Hellhammer DH. HPA axis reactivity and lymphocyte

- glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med.* 2008 Jan;70(1):65-72. Epub 2007 Dec 24.
507. Wingenfeld K, Hill A, Adam B, Driessen M. Dexamethasone suppression test in borderline personality disorder: impact of PDST symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Dec;61(6):681-3.
508. Wingenfeld K, Nutzinger D, Kauth J, Hellhammer DH, Lautenbacher S. Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *J Pain.* 2010 Nov;11(11):1195-202.
509. Wingenfeld K, Wagner D, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim C. The low-dose dexamethasone suppression test in fibromyalgia. *J Psychosom Res.* 2007 Jan;62(1):85-91.
510. Wise R. Action of drugs of abuse on brain reward system. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980; 13: 213-223.
511. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro X, Goldenberg DL, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 1171-8.
512. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MBA prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1560-70.
513. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM, Amos SP, Hoffman RG, Young DY, Hawley DJ Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984 Aug;11(4):500-6.

BIBLIOGRAFÍA

514. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity Arthritis Care & Research Vol. 62, No. 5, May 2010, pp 600–610.
515. Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K. Mortality in fibromyalgia: a study of 8,186 patients over thirty-five years. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Jan;63(1):94-101.
516. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ y Herbert L. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. Arthritis and Rheumatism, 1995; 38(1): 19-28
517. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33:160-172.
518. Wolfe F. The fibromyalgia problem. J Rheumatol 1997; 24: 1247-9.
519. Wu D, Yin H, Xu S, Zhao Y. Risk factors for posttraumatic stress reactions among Chinese students following exposure to a snowstorm disaster. BMC Public Health. 2011 Feb 12;11:96.
520. Wu PJ, Chang SM, Lu MK, Chen WJ, Yang YK, Yeh TL, Liao SC, Lu RB, Kuo PH. The profile and familiarity of personality traits in mood disorder families. J Affect Disord. 2012 May;138(3):367-74. Epub 2012 Feb 12.
521. Yehuda R, Bierer LM. Transgenerational transmission of cortisol and TEPT risk. Prog Brain Res. 2008; 167:121-35. Review.

BIBLIOGRAFÍA

522. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1991 Nov 15;30(10):1031-48.
523. Yehuda R, Halligan SL, Golier JA, Grossman R, Bierer LM. Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in TEPT and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Apr;29(3):389-404.
524. Yehuda R, Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 2011 Dec;152(12):4496-503. Epub 2011 Oct 4.
525. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993 Jan;150(1):83-6.
526. Yen S, Shea T, Battle C, Johnson DM, Zlotnick C, Dolan-Sewell R, Skodol AE, Grilo CM, Gunderson JG, Sanislow CA, Zanarini MC, Bender DS, Rettew JB, McGlashan TH. Traumatic exposure and posttraumatic stress disorder in borderline, schizotypal, avoidant and obsessive-compulsive personality disorders: finding from the collaborative longitudinal personality disorders study. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190:510–518.
527. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, Cimsit M. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res* 2004; 32 (3): 263 – 7.
528. Young M. The dexamethasone suppression test for the detection, diagnosis, and management of depression. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 1984: 100(2): 307-8.

BIBLIOGRAFÍA

529. Yunus M, Masi AT, Calabro Jj, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Sem Arthritis Rheum* 1981; 11: 151-171.
530. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339-52.
531. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. En: Pillemer SR, ed. *The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Nueva York: Haworth Medical Press, 1994. p. 23-9.
532. Zalar B, Weber U, Sernec K. Aggression and impulsivity with impulsive behaviours in patients with purgative anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Danub*. 2011 Mar;23(1):27-33.
533. Zimmerman DJ, Choi-Kain LW. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(3):167-83
534. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B. The validity of the dexamethasone suppression test as a marker for endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Apr;43(4):347-55.
535. Zimmerman M, Coryell W. The dexamethasone suppression test in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(4):245-51.
536. Zobel A, Barkow K, Schulze-Rauschenbach S, Von Widdern O, Metten M, Pfeiffer U, Schnell S, Wagner M, Maier W. "High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers." *Acta Psychiatr Scand*, 2004; 109(5): 392-9.

BIBLIOGRAFÍA

537. Zuckerman M, Neeb M. Sensation seeking and psychopathology. *Psychiatry Res* 1979;1: 255-264.
538. Zuckerman M; Bone R; Neary R. What is the sensation seeker? (personality trait and experience correlates of the sensation seeking scales). *J Consult Clin Psychol.* 1972; 39: 308-321
539. Zuckerman M; Link K. Construct validity for the sensation seeking scale. *J Consult Clin Psychol.* 1968; 32: 420-426.
540. Zuckerman M. Sensation seeking: Beyond the optimal level of arousal. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1979.
541. Zuckerman M. Sensation seeking: a comparative approach to a human trait. *Behav Brain Sci.* 1984. 7: 413-471.
542. Zuckerman M. The sensation seeking motive. In Maher B (ed). *Progress in Experimental Personality Research.* 1974;Vol 7. New York: Hemisphere. Pp. 97-113.
543. Zweig-Frank H, Paris J. The five-factor model of personality in borderline and nonborderline personality disorders. *Can J Psychiatry.* 1995 Nov;40(9):523-6.